

**Problèmes pathogéniques
et thérapeutiques du rhumatisme
articulaire aigu infantile**
(Cas de la Clinique infantile de Genève
au cours des dix dernières années)

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Henri-Joseph FRELÉCHOZ

de

COURTÉTELLE

Thèse N° 2518

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Prof. Pierre GAUTIER

Problèmes pathogéniques et thérapeutiques du rhumatisme articulaire aigu infantile

**(Cas de la Clinique infantile de Genève
au cours des dix dernières années)**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Henri-Joseph FRELÉCHOZ

de

COURTÉTELLE

Thèse N° 2518



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur P. Gautier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 23 septembre 1957.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2518

*Que Monsieur le professeur P. Gautier veuille trouver ici l'hommage
de notre reconnaissance pour son enseignement et l'honneur qu'il nous
a fait de présider à cette thèse.*

A MON REGRETTE PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MA FAMILLE.

PROBLEMES PATHOGENIQUES ET THERAPEUTIQUES
DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU INFANTILE

Cas de la Clinique infantile de Genève
au cours des dix dernières années

- I. La nosologie, point de départ d'un traitement efficace
 - a) Le spectre étiologique
 - b) Bref aperçu clinique et diagnostic différentiel.
- II. L'empirisme du traitement traditionnel.
La protection antibiotique.
- III. Le RAA comme syndrome d'adaptation dans ses reflets cliniques et de laboratoire.
- IV. Propres expériences.
Cas contrôlés.
- V. Conclusion.
- VI. Résumé.
- VII. Bibliographie.

LE SPECTRE ETIOLOGIQUE

Pour élucider le complexe pathogénique du RAA, il sied de rappeler, en dehors de la pathogénie infectieuse, des facteurs de nature diverse qui peuvent, le moment venu, jouer un rôle déterminant. Tels sont, parmi les plus importants, l'hérédité, sujet encore fort discuté, l'âge, l'adolescent est frappé de préférence (Debré cite même un cas âgé de 18 mois, présentant tous les signes d'un Bouillaud), la saison, il est bien connu que le RAA s'observe plutôt à la période hiverno-vernale, le niveau social, la classe sociale la plus basse fournit la plus grande partie des malades.

On accuse aussi les carences vitaminiques de contribuer à l'éclosion de la maladie. La Vit. A. fréquemment trouvée à un taux bas au cours du RAA, augmenterait de cette façon la susceptibilité aux infections des voies respiratoires supérieures. Sa correction, cependant, n'a pas jusqu'à présent modifié l'évolution de l'affection. Le manque des vit. du groupe B., provoqué souvent par les troubles digestifs précédant le RAA., incitait à d'actives recherches. Bayles et Palmer en mesurant dans 40 cas l'excrétion des composants du groupe vitaminique B ne voyaient pas de différence notable avec les non-arthritiques. D'après Freyberg, il n'existe pas de relation directe entre les affections rencontrées au niveau des voies digestives et le RAA.. En plus, la symptomatologie caractéristique de l'avitaminose B n'a jamais été retrouvée au cours de ce dernier. Quant à la vit. C dans la pathogénèse des affections rhumatismales, les opinions sont partagées. Sherwood accuse le métabolisme anormal de l'acide ascorbique. Par contre, Hall, Darling et Taylor dénoncent son taux anormalement bas dans les urines, mais pensent qu'il s'agit là plutôt d'une conséquence que d'une cause. La vit. D améliore souvent l'état rhumatismal; son action a fait l'objet des nombreux travaux de Dreyer, Reed, Freyberg qui, après avoir étudié longuement cette question, pensent qu'il s'agit plutôt d'une amélioration subjective. L'action de la vit. K n'est, jusqu'ici, pas clairement définie. Toutefois, il est intéressant de noter que Rawl trouve une hypoprothrombinémie dans 50% de ses observations. L'hypothèse d'une dysfonction endocrinienne de la thyroïde, parathyroïde, de l'hypophyse, ainsi que des glandes génitales, n'a pu trouver aucune preuve définitive. Evoquons enfin les troubles métaboliques provoqués par une insuffisance hépatique; les tests sont altérés, surtout dans le domaine des réactions protidiques: généralement, on note une baisse considérable des albumines, par contre, une augmentation des globulines. Dans l'électrophorèse, on relève, le plus souvent, une augmentation des alpha et des gamma-

globulines. Les tests de floculation positifs sont presque toujours associés à une hyperglobulinémie. L'infection focale ne joue plus le rôle important qu'on lui attribuait il y a une quinzaine d'années. On incriminait alors volontiers les infections chroniques des voies biliaires (Bockus et Gauss), le granulome dentaire (Communt et Weber), les infections des sinus (Mac Collum, Hamblen), la cervicite chronique (Robinson-Robinson), le diverticule du colon (Coleman et Capp). Chaque fois, on a cherché à éliminer, sur le plan prophylactique et thérapeutique, le foyer suspect.

L'étiologie bactérienne du RAA fut évoquée, pour la première fois, en 1886. Bannatyne et al. rapportent la découverte d'un bacille-minute dans des liquide synoviaux de rhumatisants, mais Poynton et Payne envisagent les premiers en 1900 l'origine exacte du RAA en incriminant le streptocoque hémolytique. En 1929, Cecil et ses collaborateurs prétendaient cultiver le streptocoque hémolytique dans le sang. Gray et Garven étaient les premiers à décrire des agglutines au cours du RAA. Sa nature allergique fut relevée par Klinge. Dans le domaine de l'arthrite streptococcique expérimentale, on arriva à reproduire une polyarthrite hématogène chez le cobaye, analogue à celle de l'homme. Mais plus tard, le même effet se manifestait avec une variété de germes d'autre origine: staphylocoque doré, pneumocoque, bacille du paratyphus A. Le titrage des antistreptolysines fut mis au point par Hedmund et Lofstrom et leur taux élevé dans les infections à streptocoques hémolytiques fut confirmé par Myers et ses collaborateurs. Mais il fallut attendre 1931 pour voir Coburn et 1939 Collis asseoir définitivement l'étiologie streptococcique du RAA. Ces travaux ont été largement confirmés par la suite par la plupart des auteurs qui se sont occupés de la question. A titre d'exemple, voici une statistique de Rantz L.A.:

L'auteur étudie 1.300 infections des voies respiratoires supérieures.

900 ne sont pas causées par le streptocoque hémolytique et aucune ne fut suivie de rhumatisme articulaire,

400 sont dues au streptocoque hémolytique et 19 sont suivies de RAA.

Il est empiriquement prouvé que le RAA s'accompagne dans la majorité des cas de manifestations spécifiques liées à l'activité du streptocoque hémolytique. Les reflets des diverses réactions immunologiques, telles que le titre élevé d'antistreptokinase, d'antistreptodornase et d'antihyaluronidase dans le sang des malades atteints de RAA viennent soutenir l'hypothèse de l'étiologie streptococcique,

sans parler de la découverte du streptohémolytique A-béta lui-même dans les voies respiratoires supérieures, qui est des plus précieuses. (Il n'a jamais été trouvé dans le sang ni dans le tissu synovial des RAA). Les corpuscules élémentaires de Gordon au niveau des lésions du RAA font supposer l'interaction d'un virus, quoique la preuve expérimentale d'une transmission provoquant des réactions analogues fasse encore défaut.

Copemann, dans un ouvrage récent sur le RAA, pense que cette affection est étroitement liée au développement de l'immunité à la suite de différents types d'infection. 40% des enfants rhumatisants ont une réaction spécifique à une protéine et la désensibilisation dans les séries de Taran était accompagnée d'une diminution du RAA. La rareté des cas au cours des deux - trois premières années serait liée à une faible production d'anticorps.

Mais si l'étiologie streptococcique (Strepto A-béta hémolytique) du RAA est aujourd'hui presque unanimement admise, le mode d'action du dit streptocoque pose des problèmes qui sont loin d'être résolus et dont la complexité dépasse nos moyens actuels d'investigation. Agit-il exclusivement par les exotoxines dont nous pouvons contrôler les reflets sérologiques, ou agit-il comme intermédiaire ou sous une forme résistant à toutes les thérapeutiques employées jusqu'ici ? Les formes L, encore fortement discutées, pourraient nous en donner une explication. Ainsi, nous pourrions aussi mieux comprendre l'action de la thérapeutique stéroïde qui bloque la réaction entre l'antigène et l'anticorps sans que l'antigène de base (forme L) en soit entravé. De plus, les antibiotiques pourraient stimuler, au cours du RAA, la sensibilité tissulaire qui est également bloquée par la cortisone. Cette supposition n'a pas trouvé encore de confirmation pratique; on peut toutefois en souligner l'intérêt.

Bref aperçu clinique et Diagnostic différentiel

Les progrès thérapeutiques dans le domaine des affections rhumatismales font quelquefois oublier la nécessité d'une surveillance clinique minutieuse. C'est ainsi que l'on prête plus volontiers attention aux effets secondaires de la cortisone et aux signes toxiques éventuels provoqués par les salicylés qu'aux petites modifications de l'évolution rhumatismale. Il importe donc de connaître, avec l'anamnèse, la symptomatologie parfois très variable du RAA infantile puisque l'efficacité du traitement dépend en grande partie de sa précocité.

L'anamnèse, dans la majorité des cas, est assez suggestive. Une angine rouge ou érythémato-pultacée est suivie d'un intervalle libre de 8-15 jours, puis surviennent des douleurs, accompagnées ou non de tuméfactions, au niveau d'une ou plusieurs articulations. L'affection cardiaque, traduite souvent d'abord par des signes fonctionnels, ne tarde guère à s'installer. Parfois une symptomatologie cutanée, nodules minuscules voisins de la jointure atteinte (nodules de Meynet) ou taches à centre jaune et bords roses (érythème marginé de Besnier) vient étayer une suspicion de RAA. Le rhumatisme cérébral, affectant par hémorragies les ganglions de la base, entraîne la symptomatologie de la chorée mineure de Sydenham.

Comme nous avons affaire dans la presque totalité de nos observations à la maladie de Bouillaud, nous tenons à en exposer quelques détails. Sur le plan clinique, celle-ci ne se distingue guère des autres affections rhumatismales. C'est ainsi qu'une angine à des degrés divers précède dans presque 50% des cas l'atteinte articulaire. La fièvre est en général assez élevée, mais peut être totalement absente, décroît le plus souvent avant l'éclosion rhumatismale. Une symptomatologie digestive est assez fréquente et trompeuse, de même que des épistaxis à répétition. L'intervalle libre n'est jamais une règle absolue et dépend en grande partie de l'attention de l'observateur. Cependant, on peut maintenir qu'une période de 25-30 jours écoulés depuis le début de l'angine n'est plus suivie d'un RAA. L'état général, en dépit de la gravité de l'affection, est souvent relativement satisfaisant. La maladie réalise rarement le tableau de la forme hyperpyrétique du RAA avec mauvais état général et pré-coma.

La polyarthrite est le signe le plus précoce et l'un des plus caractéristiques de la maladie de Bouillaud. Elle peut évoquer par sa symptomatologie le tableau d'une arthrite aspécifique due à des

germes banaux (pneumo-staphylo), dans d'autres cas elle rappelle, vu les antécédents, une étiologie syphilitique ou gonococcique. La leucémie, l'ostéomyélite ou la myalgie connue de la poliomyélite, ainsi que le lupus érythémateux, à cause de ses localisations articulaires et cardiaques, ont pu induire plusieurs fois en erreur. Les premières articulations atteintes sont souvent les grosses articulations, le genou, la hanche, l'épaule, la cheville ou le poignet, dont la douleur amène l'immobilisation. Fréquemment, cette manifestation est fugace ou migratrice, quittant un endroit pour se manifester soudainement au niveau d'une petite articulation et inversement.

La maladie de Still au stade initial peut également prêter à confusion avec le RAA. Mais son évolution par poussées successives, le caractère habituellement symétrique des arthropathies, l'atrophie musculaire précoce, l'hypertrophie ganglionnaire, la splénomégalie, la rareté de l'atteinte cardiaque, en font une entité clinique bien individualisée.

Il n'y a pas lieu, ainsi que le font certains auteurs allemands, de séparer du RAA le rhumatisme scarlatin dont on est sûr actuellement qu'il est dû à un streptocoque A producteur de toxine érythrogène, ni les rhumatismes infectieux post-angineux dont on avait voulu faire seulement une forme fruste du Bouillaud.

L'EMPIRISME DU TRAITEMENT TRADITIONNEL

Disons d'abord que le traitement du RAA est traditionnel et actuel à la fois. La seule différence est que la pathogénie ainsi que le mode d'action des différents traitements sont de nos jours mieux expliqués, car l'hormonothérapie par la Cortisone et l'ACTH agit, à quelques restrictions près, d'une façon analogue à celle de la salicylothérapie. Cette dernière remonte, si l'on en croit les auteurs anglo-saxons, au médecin écossais John Mac Lagan de Dundee, qui en 1876 découvrit que le RAA sévissait plutôt dans les endroits marécageux. Convaincu que si Dieu permettait à la maladie de préférer ainsi ces endroits, il n'avait pu moins faire que de placer le remède naturel à proximité du mal. En effet, la feuille de saule contenant l'agent actif contre le RAA croît aussi de préférence dans ces contrées.

Jusqu'en 1949, le traitement du RAA aux salicylates n'était qu'empirique. Les études comparatives entre les salicylés et les hormones stéroïdes de la surrénale amenaient depuis bientôt 5 ans à la supposition qu'ils pourraient agir d'une manière semblable. Plusieurs facteurs plaident sérieusement pour cette hypothèse. Roskam dans un exposé remarquable sur les modes d'action directe et indirecte de la salicylothérapie y insiste, précisant qu'en-dessous de 35 mgr.% de salicylémie, le complexe fonctionnel hypothalamus-antéhypophyse-cortex surrénal n'est guère excitable. Ceci exige une dose quotidienne de 6-8 et même 10 gr. de salicylés (la dose thérapeutique n'est pas en rapport avec la tolérance individuelle). On peut facilement s'imaginer qu'une telle quantité, tout en étant réduite chez les enfants, ne tarde pas à entraîner à la longue des conséquences qui peuvent être fâcheuses. Toutefois, on sait aussi que cette thérapeutique salicylée à forte dose se limite, dans la majorité des cas, à quelques jours. Quels sont donc les signes cliniques susceptibles de prouver l'action hormonale des salicylates ? Dans la littérature anglo-saxonne, Cochran, Watson et Reit décrivirent pour la première fois l'apparition d'un aspect cushingoïde chez une fille traitée par de fortes doses d'aspirine. En plus du faciès lunaire lui-même, ils pouvaient constater une tolérance diminuée aux glucides, de l'acné et des troubles psychiques. Roskam, dans 1/10 de ses cas traités aux salicylés, observe une symptomatologie analogue. Il conclut que, dans la mesure où elle conduit à des salicylémies suffisamment élevées, la salicylothérapie intensive, continue et prolongée, entraîne habituellement chez l'homme une élévation significative du taux sanguin des 17-hydrocorticostéroïdes. Pour une posologie quotidienne de 8 gr. de salicylé, cette élévation est souvent com-

parable à celle que provoque l'injection de 20 mgr. d'ACTH-retard. De plus, on sait que les salicylés peuvent inhiber à de fortes concentrations le "spreading effect" de l'hyaluronidase.

L'acide gentisique, dérivé biologique d'oxydation du salicylate, est souvent employé aux Etats-Unis où son effet anti-rhumatismal a fait l'objet de nombreux travaux. Tout en conservant les avantages de la substance de base, il ne produit plus que rarement les réactions secondaires, telles qu'acidose primitive ou secondaire par excitation du centre respiratoire par le salicylate, état comateux, troubles intestinaux et troubles de la coagulation. Nous avons, dans nos observations, utilisé de façon satisfaisante ce dernier produit et pouvons ainsi confirmer les résultats obtenus par les auteurs américains.

La forme acétyle du salicylate connu sous le nom d'aspirine, utilisé plutôt dans les pays anglo-saxons et germaniques, est mieux supporté au niveau des voies digestives, mais a l'inconvénient de l'administration orale exclusive, tandis que le salicylate de soude, utilisé de préférence dans les pays de langue française, joint à ces qualités, l'avantage de l'administration intraveineuse.

En Allemagne, ainsi que dans les pays de langue germanique, l'utilisation des dérivés pyrazoliques (Pyramidon) est très en vogue; ceux-ci possèdent, à part l'effet antalgique, une action anti-rhumatismale incontestable dont le mode d'action n'est pas encore suffisamment établi. Il faut cependant reconnaître qu'ils peuvent entraîner des réactions néfastes sur le système hématopoïétique exigeant une certaine expérience de leur maniement; mais il semble qu'on a exagéré ces dangers.

Le phényl-butazone (Butazolidine), qui fait partie de la série pyrazolée, peut, d'après certains auteurs, donner des résultats favorables. Fabre et Berger ont fait de ce dernier un exposé fort intéressant. Son action tissulaire se révèle semblable à celle de la médication habituelle du RAA. C'est ainsi que l'on pouvait constater une disparition rapide de la symptomatologie rhumatismale sous l'influence de la Butazolidine et de l'Irgapyrine. On ne dépista pas non plus de complications cardiaques alors que, sans traitement, d'après les grandes statistiques, celles-ci peuvent être attendues chez 80% des enfants. Il est intéressant de noter que la phénylbutazone peut, elle aussi, abaisser la viscosité des acides mucopolysacchariques. Son action, cependant, est transitoire; elle ne fait que stopper pour une certaine durée le processus rhumatismal évolutif. Les rechutes s'installèrent le plus souvent dès l'arrêt du traitement.

La chrysothérapie est réservée plutôt à des formes chroniques évolutives du rhumatisme. Elle aussi doit être maintenue pendant une longue durée (mois, années), avec des interruptions. Elle provoque des effets secondaires allergiques et son maniement est délicat.

Résumons en bref la thérapeutique anti-rhumatismale traditionnelle consistant en salicylothérapie, la thérapeutique au pyrazolone ou phényl-butazone ainsi que la chrysothérapie. Elles ont maintenu leur place au cours du traitement du RAA, mais le diagnostic précis du genre de l'affection est d'une importance capitale.

Il est intéressant, à cet égard, de voir s'ébaucher une scission dans les doctrines thérapeutiques. L'une d'elles n'admet le recours à l'hormonothérapie qu'après l'échec des salicylés, l'autre par contre, tend à prévenir les complications cardiaques par l'emploi initial de la Cortisone (Debré et coll.). Ces derniers auteurs indiquent que le traitement hormonal a, dans quelques cas précis, suspendu l'évolution de rhumatismes cardiaques d'une extrême gravité et qui, sans les hormones, eussent été probablement mortels. Bywaters, par contre, rappelle que les cas mortels se répartissent uniformément dans les séries d'observations traitées soit à l'ACTH, soit à la cortisone, soit à l'acide salicylique. Le même auteur, à la fin d'études poussées dans les traitements comparatifs du RAA ou chronique comprenant l'ACTH, la Cortisone et les salicylés, arrive à la conclusion qu'au bout de six mois ou une année on n'observe aucune différence entre les trois groupes. Il constate aussi que la gravité des récidives, immédiatement après l'arrêt de la médication, fut plus prononcée après le traitement hormonal qu'après le traitement salicylé. Ces conclusions décevantes ne peuvent que nous inciter à tenir compte d'une évolution potentielle et à n'employer qu'à bon escient tel ou tel médicament.

Mais de graves critiques, exposées en particulier dans la récente thèse du Docteur Marie-Claude Fayolle, inspirée par le Prof. Jeune, sur le traitement hormonal du Bouillaud chez l'enfant, sont adressées à ces conclusions: excessive prudence dans le traitement hormonal, schématisation à outrance dans la posologie, le début du traitement et la durée de son application.

Des voix autorisées, comme celles du Prof. Debré, Massel, May Wilson... rapportent des conclusions plus optimistes sur la supériorité du traitement hormonal du Bouillaud. Dans une étude récente se basant sur des cas de Bouillaud depuis 1930 à 1955, ce dernier auteur constate qu'avec le traitement symptomatique la durée moyenne de la cardite rhumatismale était de moins d'un mois dans 20% seulement

des cas, de 2-4 mois dans 30% et plus de 4 mois dans 50% des cas. Dans tous les cas il existait une séquelle cardiaque, tandis qu'avec le traitement hormonal appliqué entre le 3ème-21ème jour après le début de l'affection, pour une durée moyenne de 7 jours, la durée de la cardite était inférieure à un mois dans 69% et à 2 mois dans 31% des cas. Dans 84% des cas, il n'y avait pas de preuve de séquelle cardiaque.

Quels sont donc les critères qui peuvent nous renseigner sur le stade de l'évolution rhumatismale et nous permettre d'établir un pronostic ? Hélas, il n'y a aucun test de laboratoire qui puisse fournir des renseignements infaillibles. Toutefois, en dehors des critères cliniques, nous avons quelques repères dans les réactions sérologiques et biochimiques qui reflètent l'activité du streptocoque bêta hémolytique du groupe A: titrage de l'antistreptolysine, de l'anti-hyaluronidase, les deux autres titrages, de l'antistreptokinase et de l'antistreptodornase étant moins souvent pratiqués. Il ne faut pas oublier non plus la valeur de la V.S. qui, après tout, reste l'indice le plus fidèle, le plus simple et surtout le plus économique. Le contrôle de la Protéine C-Réactive est également un indice devenu précieux dans le domaine du RAA. Certains auteurs tendent à considérer cette réaction comme un test d'évolutivité. Le glucidogramme serait également un test intéressant, tant pour le diagnostic que pour le pronostic et le contrôle du RAA, puisqu'il traduit, avec l'augmentation des α_1 -et des α_2 -globulines, la dépolymérisation des mucopolysaccharides, approchant ainsi de près le mécanisme intime des altérations dans le RAA.

PROTECTION ANTIBIOTIQUE

Le traitement du RAA, que ce soit par les salicylates, les dérivés du pyrazolone ou les stéroïdes surréniaux, reste inefficace si nous ne tenons pas compte de l'étiologie infectieuse de la maladie. Nous avons incriminé le streptocoque bêta hémolytique du groupe A si fréquemment retrouvé aux frottis de gorge et particulièrement sensible à la Pénicilline et aux sulfamidés. Les antibiotiques à large spectre d'action, tels que l'auréomycine, la terramycine, ainsi que l'érythromycine, enrayent à leur tour efficacement le germe en cause, mais manquent de spécificité. De ce fait, il est préférable de les garder en réserve jusqu'à ce que la pénicillinothérapie se soit révélée insuffisante. Celle-ci, pour assurer une stérilisation suffisante, doit être massive afin de ne pas laisser le germe s'habituer à des doses inefficaces. Nous avons, comme nous le verrons dans notre exposé casuistique, procédé à une pénicillinothérapie à fortes doses dont l'effet fut contrôlé par des prélèvements répétés de l'arrière-gorge et par les variations des données sérologiques qui, si elles dépassent nettement la normale, commandent la poursuite du traitement malgré des résultats bactériologiques négatifs. En cas d'échec, nous pouvons toujours envisager l'amygdalectomie qui, d'après Debré, Attal et Drouet peut, en abaissant le titre d'ASLO, donner des résultats intéressants. Ces faits ont d'autant plus de valeur qu'une cardiopathie évolutive peut être atténuée, sinon jugulée, par l'élimination radicale du germe. En résumé, le traitement antibiotique vise à assurer l'éradication du streptocoque hémolytique du rhino-pharynx et à prévenir les rechutes.

Les doses conseillées de pénicilline sont les suivantes:

- 1.000.000 U. de Pénicilline buccale pendant 10 jours
- ou 1 injection de 1.800.000 U. de Benzathine pénicilline
- ou 1.000.000 U. de pénicilline G. i.m. pendant 10 jours.

A titre prophylactique, Labesse et Dagonet recommandent l'administration quotidienne de 200.000 U. de Pénicilline ou de 1 gr. de sulfamidé per os durant plusieurs années afin de prévenir les rechutes du RAA. Les auteurs américains préconisent 100.000 Z. de Pénicilline 2 fois p.d. pendant une année au moins ou, plus récemment, 1.200.000 U. de Benzathine-Pénicilline i.m. tous les mois pendant des années. D'après les dernières recherches, cette médication peut cependant présenter le revers de réactions imprévues et indésirables. En effet, la Pénicilline, et aussi n'importe quelle autre antibiothérapie, peut fa-

voriser la formation des organismes L du streptocoque et les soustrait comme telles à l'action de cette même thérapeutique. Elle risque donc d'aboutir à une certaine sensibilisation du sujet atteint et de permettre la survie d'un agent infectieux qui n'attend que des conditions plus favorables pour reprendre son agressivité primitive.

LE RAA COMME SYNDROME D'ADAPTATION DANS SES REFLETS CLINIQUES ET DE LABORATOIRE

Pour la compréhension du syndrome d'adaptation au cours du RAA, il sied de rappeler quelques données histologiques ainsi que les modifications tissulaires causées par la maladie. Le tissu conjonctif se compose de trois éléments fondamentaux:

- I. Les éléments cellulaires: fibroblastes, dérivés des histiocytes, eux-mêmes, issus du SRE, les mastocytes, remplis de granulations métachromatiques, contenant une substance voisine de l'héparine.
- II. Les fibres collagènes scléroprotéiniques, riches en glycine, proline et hydroxyproline, et les fibres réticulaires et élastiques.
- III. La substance fondamentale interfibrillaire, composée de complexes protéiques - hydrates de carbone, formant un "Gel". L'analyse chimique de cette substance montre qu'on a à faire à des mucopolysaccharides liés à des protides. Meyer et Selinbert ont isolé six mucopolysaccharides dont les plus connus sont: l'acide hyaluronique, l'acide mucoïtine sulfurique et chondroïdine sulfurique, tous composés principalement d'hexosamines et d'acide hexuronique. Ces glycoprotéines sont polymérisées, possédant la propriété de la métachromasie. Cette qualité peut être modifiée au cours du RAA où la dépolymérisation transforme le leuco-dérivé de Schiff en dérivé rouge (réaction de Hotchkiss).

L'ensemble de ces éléments cités forme la membrane basale lorsqu'ils se trouvent en contact avec des éléments ecto - endo -

ou mésodermiques différenciés: le glomérule rénal, les capillaires, les séreuses, les muscles ou lorsqu'ils tapissent la face interne des endothéliums ou des capsules articulaires.

Le tissu conjonctif est soumis à une régulation très complexe où l'on observe deux forces qui se tiennent en équilibre. Les premières, à pouvoir polymérisant, parmi eux la phosphatase alcaline, l'héparine qui agit d'une certaine façon comme antihyaluronidase et des enzymes encore mal connus comme la cathépsine, la chymostéine et la plastéine. La dépolymérisation est favorisée par les collagénases, parmi lesquelles l'hyaluronidase. Ces enzymes augmentent l'hydrophilie du tissu conjonctif, facilitent la circulation de l'eau et des sels et accentuent la perméabilité des membranes.

La vit. C joue un rôle primordial dans l'équilibre de ces substances opposées dans leur action. Elle est nécessaire au métabolisme des cellules dans leur différenciation ainsi qu'à la synthèse des phosphatases alcalines. Robertson et Schwartz pensent qu'elle joue un rôle dans la synthèse de l'hydroxyproline.

Dans l'influence hormonale, nous retrouvons aussi les tendances à action opposée. C'est ainsi que les glycostéroïdes diminuent la prolifération des fibroblastes et la formation des glycoprotéines, favorisant ainsi leur polymérisation; l'hormone thyroestimuline augmente la formation de la substance fondamentale et des fibres collagènes. D'autre part, la DOCA stimule la prolifération des fibroblastes, accélère le dépôt du collagène et augmente l'hydrophilie de la substance fondamentale. La folliculine est une hormone dépolymérisante qui intervient surtout dans le tissu conjonctif articulaire.

L'altération anatomo-pathologique primitive du tissu conjonctif au cours du RAA est celle trouvée en général dans toutes les maladies du collagène et qui est caractérisée par le gonflement des éléments extra-cellulaires qui deviennent anormalement réfringents. Neumann, le premier, parle de turgescence fibrinoïde. La cellule a perdu ses affinités pour les colorants spécifiques métachromatiques. Ultérieurement, la fibre devient terne et granuleuse, ce qui correspond à des altérations considérables de son infra-structure. La substance fondamentale devient de plus en plus fluide. Sa métachromasie disparaît. La nécrose fibrinoïde représente l'état terminal de l'évolution. La nature fondamentale de la substance fibrinoïde n'est pas encore connue mais sa coloration par le réactif périodique de Schiff indique une augmentation de la composante mucopolysaccharidique. Si la similitude des lésions morphologiques de la substance fibrinoïde dans les maladies du

collagène et autres ne permet pas de conclure à l'identité de l'étiologie, on peut toutefois espérer que la connaissance physico-chimique de ce produit nous éclairera sur la pathogénèse des troubles dans lesquels il se produit. Les hypothèses de Kellgren, appuyées par les travaux de Lewis et Menkin sont déjà un premier essai d'explication.

Dans sa conception sur le RAA comme syndrome d'adaptation, Selye émet la théorie suivante: la rupture de l'équilibre entre les minéralo- et les glycocorticoïdes, par l'excrétion excessive des premiers, amène chez l'animal (rat) des lésions semblables à celles connues chez l'homme dans les altérations rhumatismales. Il évoque ses observations associées à celles de Pentz où il a pu, chez le rat surrénalectomisé, provoquer, par des doses massives de DOCA, une augmentation considérable du NaCl, des lésions vasculaires et cardiaques identiques à celles de la périartérite noueuse, de l'hypertension, du RAA. Il rappelle également que la DOCA peut, dans les mêmes conditions, produire une arthrite chez le rat préparé par la surrénalectomie ainsi que par la thyroïdectomie et exposé au froid. L'action du froid, la surrénalectomie et la déficience thyroïdienne sont interprétées comme favorisant la localisation de l'action de la DOCA sur les articulations. Les divers stress influençant l'hypophyse aboutissent pour finir à l'hypertrophie surrénalienne.

Malgré son intérêt, cette argumentation ne peut pas tenir devant l'expérience clinique où, au cours du RAA, on ne trouve guère de troubles électrolytiques. Hench et coll. pensent que les minéralocorticoïdes sont produits par une surrénale en stress sous l'influence d'une autre hormone pituitaire, par le fait que l'ACTH elle-même stimule les glycocorticoïdes antirhumatismaux incluant la cortisone et l'hydrocortisone.

Il est intéressant de noter que l'acide ascorbique en grande quantité peut avoir une action antirhumatismale (cortisone-like) chez les animaux sains et non surrénalectomisés et réciproquement, la cortisone peut, chez le cochon d'Inde, inhiber le scorbut, alors que la DOCA aggrave le scorbut expérimental. Hench suggère que l'acide ascorbique excite la formation de la cortisone endogène.

L'action des hormones surrénales n'est pas spécifique. Bien qu'elles soient capables d'exercer une profonde action dépressive sur la réactivité du tissu conjonctif, aucune d'elles cependant ne peut, de façon durable, faire disparaître l'inflammation fondamentale des tissus mésenchymateux dans les états rhumatismaux. Ces hormones n'exercent pas non plus une influence directe sur le tissu fibrinoïde comme

tel. Il s'agit plutôt de l'inhibition de la formation du nouveau collagène et de la suppression de la composante vasculaire et cellulaire de l'inflammation rhumatismale, ainsi que le prouvent le défaut de granulation des plaies, l'absence des fibroblastes et de la prolifération capillaire, tandis que la régénération épithéliale se fait apparemment normalement. L'action antirhumatismale et antiinflammatoire n'est pas due à une libération d'histamine puisque les réactions histaminiques locales sont inaltérées par la cortisone et l'ACTH. Il ressort des travaux d'Umbreit que l'oxydation de la proline et de l'hydroxyproline, les deux constituants majeurs du collagène, se produit sous l'action de la cortisone.

Quant à la diminution des titres d'agglutination spécifique pour le streptocoque hémolytique A après hormonothérapie, elle représente plutôt une réponse de l'activité bactériologique que de la thérapeutique, les hormones n'influençant pas ces titres d'une façon significative.

Nous avons passé en revue les fondements de la composition du tissu conjonctif et nous avons donné un aperçu des altérations qui se produisent au cours de l'affection rhumatismale. L'influence certaine de la cortisone qui ressort des modifications tissulaires de la substance fondamentale n'a pu, jusqu'à présent, être établie avec certitude, si ce n'est l'inhibition de la formation des fibroblastes et la formation des glycoprotéines. Le stress se produisant sous divers stimuli au cours de l'affection rhumatismale demeure mal expliqué dans sa pathogénie. Le RAA agissant comme stress permanent n'entraîne pas les changements métaboliques que nous connaissons lors du stress aigu. En effet, les différents tests éprouvant la fonction surrénale, tels que la numération des éosinophiles avant et après l'application de l'ACTH, la détermination de l'excrétion des 11 oxy- et des 17-cétostéroïdes, le test de l'eau de Robinson-Kepler-Power, les tests d'hypoglycémie, sont peu ou pas altérés. En pratique, pour estimer la fonction surrénalienne, nous pouvons nous contenter du test des éosinophiles qui est un examen facile à exécuter et relativement fidèle, puisque de toute façon aucun de ces examens n'indique la phase du stress ni la situation biochimique au niveau de la surrénale. Le test de Thorn ne peut nous renseigner que sur la réponse de cette glande à une hormone hypophysaire.

L'hormonothérapie poursuit une thérapeutique à double but, l'un de substitution hypothétique, l'autre qui est de prévenir les scléroses apparaissant surtout au niveau des valvules cardiaques ou de diminuer la phase exsudative ou d'accélérer la résorption des épanchements séreux. On peut donc conclure que le RAA est bien une maladie du collagène, mais qu'il ne peut être conçu comme syndrome d'adaptation

au sens strict qui revient à ce mot. Toutefois, les suites de l'affection entraînent un état de stress permanent si, d'une part, l'infection streptococcique n'est pas jugulée par un traitement antibiotique et si, d'autre part, les complications demeurent insuffisamment traitées par des substances qui peuvent inhiber la dégradation des mucopolysaccharides.

PROPRES EXPERIENCES

Nous avons distingué deux grandes périodes thérapeutiques: la première, préhormonale, entre 1945 - 51, caractérisée par l'emploi presque exclusif du salicylate, la seconde, hormonale, depuis 1951, que nous appelons mixte, puisqu'elle nous a vus appliquer simultanément l'ACTH, la cortisone et les salicylés. Dans la première, la clinique a le pas sur le laboratoire, d'où la difficulté d'évaluer dans tous leurs reflets les bénéfices de cette thérapeutique et l'impossibilité de procéder à une comparaison point par point avec les résultats de la deuxième période, nos observations se fondant en général sur l'état clinique du malade. Celui-ci est renvoyé à la maison, sous contrôle du médecin traitant, dès qu'on supposait son affection suffisamment stabilisée. Le traitement à la Pénicilline et aux sulfamidés exerçait de toute façon une influence appréciable sur le germe infectieux incriminé, en l'occurrence le streptocoque bêta hémolytique du groupe A, et contribuait pour une bonne part à un prompt rétablissement.

Depuis lors, nous avons appliqué la salicylothérapie exclusive dans tous les cas où ce traitement nous semblait être suffisant pour prévenir l'atteinte ou l'extension de l'atteinte cardiaque ou articulaire. Il s'agit alors de cas qui étaient d'emblée stabilisés dans leur évolution, la plupart sans participation viscérale. La salicine, ainsi que l'Alcacyl, administrés à doses moyennes de 0.14 gr/kg/j. étaient en général bien tolérés et amélioraient progressivement l'état clinique. En effet, après 2-3 jours nous assistions à une nette régression des douleurs et de l'enflure articulaires; la température, souvent fébrile à l'entrée, baissait simultanément. L'affection cardiaque éventuelle s'atténuait ou ne subissait pas cliniquement de péjoration.

Le traitement mixte nous met en présence d'une symptomatologie rhumatismale aggravée par l'atteinte cardiaque. Empiriquement, un traitement hormonal était indiqué, au moins pour prévenir l'extension de l'atteinte cardiaque ou pour empêcher la lésion valvulaire définitive. Comme hormone surrénalienne, nous avons utilisé la cortisone et, tout récemment, dans 4 cas, le Prednisone. Dès que nous avons l'impression d'une période de stabilisation (clinique, confirmée par le laboratoire) nous employons la salicylothérapie.

Dans le cadre clinique, cette thérapeutique un peu hétéroclite peut-être, aboutissait dans la phase initiale d'attaque avec la cortisone ou la prednisone à un rétablissement rapide de l'état général et à la diminution concomitante des douleurs articulaires.

L'état cardiaque, cependant, a fait relativement peu de progrès par rapport aux cas traités aux salicylés. Si nous n'observions pas de péjoration, nous ne voyions pas non plus d'amélioration nette ou de guérison définitive.

Les effets secondaires de l'hormonothérapie, tels que le faciès lunaire, la formation de légers oedèmes, l'action euphorisante, n'ont pu être complètement évités, puisqu'on les observe dans 6 cas dont les 4 traités à la prednisone, malgré la réputation de ce dernier médicament de les produire moins facilement.

Il est évident que cette façon d'envisager un maniement thérapeutique ne peut être arbitraire. Nous avons procédé à une thérapeutique individuelle, tenant compte de l'état général, de l'atteinte articulaire, d'une participation éventuelle du coeur et, au second plan, des données de laboratoire.

Le progrès actuel dans la thérapeutique des affections rhumatismales consiste, à part l'hormonothérapie, à prêter une plus grande attention à l'étiologie infectieuse. En effet, les reflets immunologiques du streptocoque hémolytique A bêta nous font entrevoir de manière plus précise le degré de son activité et ressortent de diverses épreuves antigéniques, telles que le titre d'antistreptolysine, d'anti-streptodornase, d'anti-hyaluronidase et de la C-protéine-réaction. Une élévation de ces titres nous incite à observer encore mieux un état clinique apparemment satisfaisant et à adapter en conséquence les mesures thérapeutiques.

PROPRES EXPERIENCES - CAS CONTROLES

Données anamnestiques

I. Année: Depuis 1945, nous avons eu l'occasion de traiter une cinquantaine de cas de RAA, aux salicylates exclusivement jusqu'en 1951, puis salicylates associés ou non au traitement hormonal.

18 cas figurent dans la première série exclusivement aux salicylates dont 8 à partir de 1951 et 32 dans la seconde. Pour ne pas surcharger inutilement l'étude de cas, déjà surabondante dans la littérature, et qui ne nous apporteraient rien de nouveau, dans le but aussi d'avoir des séries plus homogènes en ce qui concerne les examens de laboratoire, nous préférons exposer en bloc les premiers cas aux salicylés et ne retenir pour l'exposition détaillée et la discussion que les 8 cas mieux étudiés à partir de 1951 que nous comparerons à 16 cas au traitement mixte (sal.-Cortisone-ACTH-Prednisone).

Comme le montre la fig. 1, nos cas se répartissent d'une façon très inégale suivant les années. Il y a une nette régression en 1948-1949, puis une recrudescence depuis 1953 avec une poussée encore jamais connue en 1954 et 55 correspondant à celle signalée en différents endroits par d'autres auteurs, en contradiction avec les conclusions du Public Health Reports qui constate un déclin dans la diffusion et la sévérité du RAA.

Cette recrudescence est-elle due au fait que le RAA est actuellement mieux recherché ? Est-il plus facilement dépisté grâce aux données nouvelles de laboratoire ou aux progrès de la bactériologie dans la recherche et la typisation du streptocoque hémolytique A-béta ? On ne peut manquer d'évoquer également comme cause possible l'abus effréné des antibiotiques qui favorise l'accoutumance et la résistance des germes. Ce serait peut-être ici le lieu d'établir un parallèle avec l'augmentation des affections à staphylocoques, en particulier des pyopneumothorax à staphylocoques chez les nourrissons et leur résistance aux antibiotiques usuels. Mais cette augmentation réelle des cas de RAA ne nous a pas semblé être accompagnée d'une augmentation de la sévérité de l'affection. Il y a le même pourcentage d'atteintes cardiaques, articulaires, cutanées et centrales.

II. Quant à la répartition des cas suivant les mois, elle est exposée dans le tableau 2. On y retrouve la nette prédominance de l'affection pendant la saison froide. Serait-ce un argument de plus en faveur de l'étiologie streptococcique diffusée plus facilement par le froid ?

On sait que l'incidence rhumatismale diminue du nord au sud dans notre 1/2 sphère. D'autre part, R. Hutchinson en 1922, avait déjà remarqué que le RAA était plus fréquent dans les classes pauvres, peut-être plus facilement exposées au froid et au risque plus grand de l'infection streptococcique. Cette dernière assertion est confirmée par un taux d'antistreptolysines O plus élevé dans la classe sociale plus basse.

III. Répartition suivant l'âge et le sexe.— Tableau III. Nos cas se répartissent d'une façon très inégale suivant ces 2 variables, mais deux choses surtout sont frappantes.

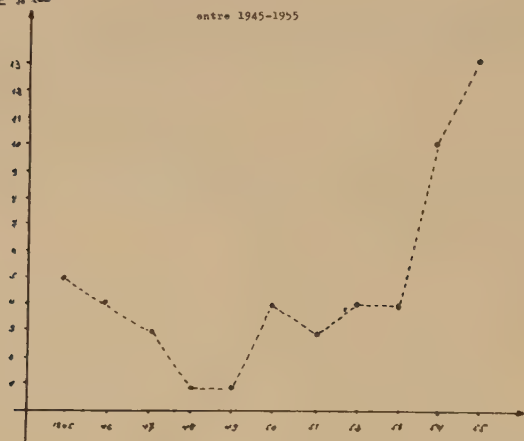
1. Pas de cas avant 2 ans 1/2, (sauf un cas avec suspicion de RAA à 14 mois). Debré cite un cas âgé de 18 mois. Ce fait est pour le moins curieux si on le compare à la fréquence des affections respiratoires à cet âge dont la rhinorrhée est le symptôme initial avec un écoulement bourré de streptocoques et avec comme complications l'otite moyenne et l'adénite cervicale. Powers et coll. suggèrent les premiers l'hypothèse que le changement de tableau de l'affection streptococcique avec l'âge est le résultat d'une réponse des tissus altérés après des expositions répétées à ces organismes. Ce point de vue a été largement confirmé par la clinique et l'immunologie. Ranz, Maroney et Di Caprio, dès 1951, expliquent aussi la rareté des atteintes chez le nourrisson et le tout jeune enfant par une faible production d'anticorps antistreptococciques.

2. Nos garçons sont atteints avec prédilection vers l'âge de 7 ans, tandis que les filles le sont plutôt vers 13 ans. Pour ces dernières, on pourrait invoquer pour rendre compte de ce fait à cet âge un éventuel déséquilibre hormonal. On sait d'ailleurs qu'après la puberté, la fréquence de la première attaque rhumatismale diminue. Nous n'avons pas d'explication à proposer pour rendre compte du clocher à 7 ans chez les garçons.

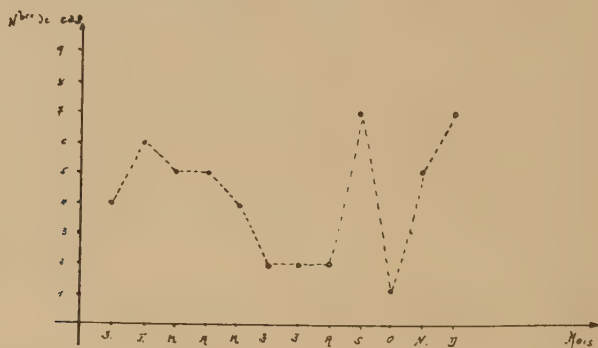
Serait-elle à reporter sur l'évolution périodique tous les quatre ans de l'atteinte streptococcique entraînant chaque fois une augmentation de la sensibilité et de la réactivité de l'organisme ? Dans cette hypothèse, on comprendrait également mieux l'atteinte élective des filles vers 13 ans. (Existerait-il chez les garçons un éventuel déséquilibre hormonal vers 7 ans ?)

N^{150}_{20} cas

Répartition des cas suivant les années
entre 1945-1955

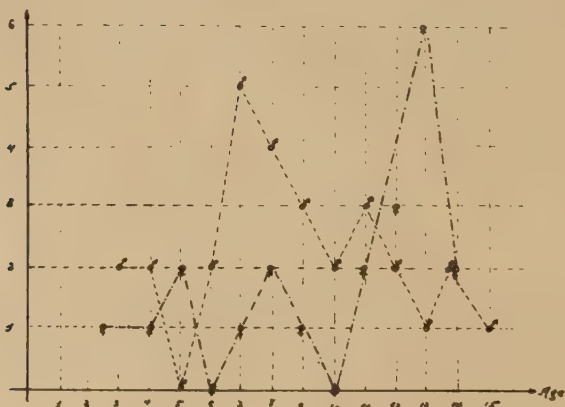


Répartition des cas suivant les mois



Répartition des cas suivant l'âge et le sexe

N^{150}_{20} cas



Hérédité :

Nous retrouvons aussi la notion classique du terrain héréditaire puisque dans 5 cas (7 ?) il existait des antécédents héréditaires, soit chez les grands-parents, soit chez les parents. Cette susceptibilité héréditaire a été bien mise en évidence par May Wilson et Norton Schweitzer qui ont étudié les familles de 291 parents choisis sur une période de 10 ans. Voici quelles sont leurs conclusions:

Sur 52 familles "susceptibles" génétiquement
avec 121 enfants, 40 ont été atteints de RAA
et sur les 239 autres "non susceptibles"
avec 525 enfants, 3 seulement ont été atteints de RAA.

L'analyse génétique corrobore la conclusion prévue que le RAA est hérité comme un simple caractère récessif. Les auteurs concluent que l'identification des familles "susceptibles" est importante pour un diagnostic et un traitement précoces. Stevenson et Cheesemann avaient déjà noté en 1953 que les jumeaux ont un risque double d'être atteints par le RAA si l'un des parents l'a été.

Rechutes :

Leur nombre est particulièrement élevé avec le traitement salicylé puisqu'on en compte 5 survenant dans les 1 1/2 à 3 ans après la primo-invasion rhumatismale, contrairement à la notion classique qui veut que le risque soit 2 - 3 fois plus grand dans l'année qui suit la première atteinte. 1 cas présentait une double et un autre une triple récurrence, tandis qu'un troisième cas rechutait à chaque printemps. Chez 3 d'entre eux l'atteinte cardiaque était sérieuse. On peut se demander, devant ce nombre important de rechutes, si la maladie rhumatismale a suivi son évolution naturelle sans se soucier de la thérapeutique, ou si celle-ci n'a pas été suffisamment efficace à cause d'un taux trop bas de salicylémie ? A cette époque, on ignorait dans ce domaine la notion du seuil thérapeutique et, en conséquence, on ne procédait à aucun dosage de salicylémie qui, actuellement encore, reste délicat. Ou bien est-on intervenu trop tard, à un moment où les lésions étaient déjà constituées ?

4 cas avaient déjà présenté à domicile, en général à plusieurs reprises, des symptômes typiques de RAA et chez l'un le début des symptômes remonterait à l'âge de 14 mois (?).

Status à l'entrée

Arthropathies - Notre série de 50 cas comporte 37 atteintes articulaires confirmant la proportion habituellement trouvée. Il s'agit en général d'une polyarthrite atteignant de préférence les grosses articulations, genoux, poignets, chevilles, beaucoup plus rarement les petites (4 cas). Des douleurs vives déjà au repos, exacerbées par les mouvements, dominent nettement la symptomatologie articulaire puisqu'on les retrouve chez presque tous nos petits malades, suivies - mais de loin - par des modifications inflammatoires (6 cas), fluxion articulaire surtout.

Peau (signes cutanés) : 5 cas présentent des altérations. Il s'agissait dans 3 cas d'érythème marginé de Besnier typique dont nous avons pu suivre l'évolution, fugace dans un cas, lentement régressive en 5 jours dans le 2ème cas, sur le décours dans le 3ème. Un cas montrait sur les doigts des nodules de Meynet caractéristiques, péri-articulaires, de la dimension d'un pois et qui ont disparu en quelques jours. Le 5ème cas avait eu un exanthème roséoliforme quelques jours avant l'entrée et dont il ne restait plus que quelques traces mais qui ne permettaient pas de se prononcer sur leur nature. Ces atteintes cutanées n'accompagnaient pas des formes particulièrement graves de RAA, ainsi qu'on le voit habituellement.

Coeur : dans environ 1/5 des cas, on note des troubles fonctionnels légers tels que douleurs précordiales, dyspnée d'effort. L'auscultation révèle l'existence de 31 souffles systoliques à la pointe dont plusieurs ont été étiquetés extra-cardiaques, mais on sait avec quelle fréquence on leur attribue cette qualification. Il existait 4 souffles diastoliques certains. On a relevé 6 cas de pancardite avec insuffisance clinique et 1 cas avec péri-cardite seule, confirmée par l'électrocardiogramme. Celui-ci a été fait dans 29 cas et trouvé pathologique 22 fois, dans le sens d'un trouble de conduction auriculo-ventriculaire associé ou non à une atteinte myocardique se traduisant par une altération du complexe ST: décalage en-dessous de la ligne iso-électrique, aplatissement ou inversion de T (plus rarement) dans l'une ou l'autre des dérivations précordiales, quelquefois micro-voltage.

Système nerveux : on a observé une fois une chorée fruste avec quelques rares mouvements anormaux localisés, intermittents et des gesticulations. Au point de vue cardiaque, on trouvait des extra-systoles et un souffle systolique apexien.

Dans un autre cas, il s'agissait également d'une chorée avec crise d'agitation, nervosité excessive, hyper-réflexie, hallucinations, zoopsie (chats), hurlements, rires et pleurs spasmodiques. La ponction lombaire montrait un liquide hypertendu (48). Il y avait une pancardite, sans aucun symptôme articulaire.

Bactériologie - Prélèvement de gorge

Prélèvements de gorge exécutés 38 fois

	Streptocoques hémolytiques :	6 fois
	" non "	: 3 fois
Positifs 12 fois dont :	Staphylocoques	: 2 fois
	Staphylocoques dorés	: 1 fois

Hémocultures :

examens exécutés 13 fois : toujours stériles

O.R.L. :

angines : 14 cas

Notre pourcentage de prélèvement de gorge positif est faible. Notre insistance actuelle nous donne un chiffre bien supérieur (environ 1/3 des cas).

Vitesse de sédimentation

Salicylés - Toujours augmentée au début : max. : 125/132
min. : 38/64

toutes normales au départ, sauf 1 à 10/34 après 21 jours.

Durée moyenne de normalisation : 46 jours.

Hormones - Toutes augmentées au début : 121/136
35/ 72

12 normalisées au départ

3 restent élevées : 40/75

48/83

16/43. (après 135 jours)

Durée moyenne de normalisation : 56 jours.

Une remarque s'impose donc d'emblée: la durée moyenne de normalisation dans le traitement hormonal n'est pas abrégée par rapport à la salicylothérapie, contrairement aux résultats publiés habituellement dans la littérature. L'Enquête coopérative conclut à une baisse plus rapide de la V.S. dans le traitement hormonal, mais la différence n'est plus significative après 13 semaines. Peut-être avons-nous employé des doses trop faibles. Toutefois, il faut tenir compte de la sévérité de l'état chez les malades soumis à l'hormonothérapie. Les 3 cas où la V.S. reste élevée malgré la thérapeutique hormonale représentent un tableau rhumatismal d'extrême sévérité et peu accessible à n'importe quelle mesure thérapeutique.

La V.S. est habituellement, mais pas toujours, un miroir fidèle de l'état clinique; elle reflète l'activité de l'agent étiologique ainsi que la réaction mésenchymateuse qui évolue à bas bruit et qui peut toujours donner lieu à une nouvelle flambée rhumatismale.

Fibrinogène

Salicylés

Fait : 6 cas
Elevés au début : 3 cas (jusqu'à 8.5 gr./l.)
Toujours normaux : 3 cas
Contrôles : 5 cas
Elevés au départ : 0

Durée moyenne de normalisation : 45 jours

Hormones

Fait : 14 cas
Elevés au début : 8 cas
Contrôles : 12 cas
Toujours normaux : 6 cas
Elevés au départ : 0

Durée moyenne de normalisation : 15 jours
sauf 1 cas après 75 jours.

FIBRINOGENE

L'augmentation du fibrinogène est un indice fidèle, quoique non spécifique de l'évolution rhumatismale. Rappelons que le fibrinogène est fabriqué dans les cellules hépatiques et les cellules réticulaires, qu'un tiers circule dans le sang et que les deux autres tiers sont stockés dans la paroi des vaisseaux, des lymphatiques et dans le tissu conjonctif. C'est à la libération du fibrinogène du tissu conjonctif que serait due l'augmentation observée dans le RAA. Cette augmentation est inconstante au début, quelquefois tardive ou nulle si le foyer atteint est petit. Le chiffre des cas traités aux salicylates est trop infime pour se prêter à une conclusion.

Dans 8 cas au traitement mixte, on note une élévation du taux de fibrinogène. Le temps de normalisation, de 15 jours environ, est nettement inférieur à celui des 3 cas recevant des salicylates. Il est possible que ce fait soit dû à l'action de la cortisone et la comparaison à une échelle plus vaste montre que la diminution du fibrinogène est précoce avec le traitement hormonal et assez parallèle à la V.S.

C.R.P.

Salicylés

Fait : 2 cas
Positifs au début : 2 cas
Contrôles : 2 cas
Négatifs : 1 fois après 7 jours
 1 fois après 30 jours
Positifs au départ : 0

Hormones

Fait : 8 cas
Contrôles : 8 cas
Positifs au début : 6 cas
 1 fois après 54 jours
 (rechute)
Positifs après négativation : 2
 1 fois après 90 jours
 (angine)
Positifs au départ : 0
Durée moyenne de normalisation : 24 jours.

C.R.P.

(= C réactive-protéine) = glycoprotéine présente dans le sérum des malades atteints d'infection quelconque; précipite en présence du polysaccharide C du pneumocoque.

La comparaison des divers traitements quant à leur influence sur la C.R.P. n'est pas possible, vu le petit nombre de cas où cette réaction a été exécutée. Dans l'ensemble, on constate, à part deux exceptions, des réactions positives dès le début, avant une augmentation notable de la V.S., et une normalisation qui précède de façon frappante celle de la V.S. et du fibrinogène. Pour Stollermann, la négativité de la C.R.P. est un bon signe de fin d'activité rhumatismale, mais cela n'empêche pas les possibilités de rechute. Sa persistance pendant le traitement antirhumatismal signifie l'activité d'un processus inflammatoire non jugulé.

Antistreptolysines

Salicylés

Fait : 3 cas
Augmenté : 1 cas (500)
Normal au bout de 45 jours
Normal : 2 cas, ainsi que les contrôles

Hormones

Fait : 9 cas
Contrôles : 5 cas
Augmentées au début : 7 cas
Normales à la fin dans les 5 cas après 90 - 125 jours.

ASLO

Cette réaction antigénique, peut-être la plus spécifique envers l'agent étiologique supposé, n'est pas positive dans tous les cas, et l'on sait qu'il n'y a pas de parallélisme entre le taux des ASLO (considéré comme normal jusqu'à 200 U.T.) et la gravité du RAA parce que :

1. la capacité de former des anticorps est variable d'un sujet à l'autre
2. la richesse des streptocoques en streptolysines est variable
3. on n'a pas établi si les lésions du Bouillaud sont dues aux toxines streptococciques, au complexe toxine-antitoxine ou à l'action de l'antitoxine streptococcique sur le tissu collagène altéré
4. la rapidité de formation des antistreptolysines est variable et quelquefois tardive. Habituellement, l'augmentation débute vers le 8ème-15ème jour et est maximum vers la 3ème-4ème semaine. Ce taux élevé se maintient souvent pendant des mois.
5. les antibiotiques précocement employés assurent l'éradication rapide des streptocoques et préviennent ainsi la formation des antistreptolysines, ainsi que des études immunologiques précises l'ont montré.

La normalisation des cas au traitement mixte s'attarde entre 90 - 125 jours, démontrant de cette façon la sensibilité particulière de cette réaction. La normalisation au cours du traitement salicylé exclusif devrait faire encore l'objet d'une observation plus vaste. Les études les plus complètes, celles de Stollermann et de Stolzer, Houser, Clark, aboutissent à peu près à la même conclusion qu'il est précisément impossible d'en tirer une sur la rapidité du retour à la normale des ASLO avec les différents traitements mais qu'il ne paraît pas y avoir de différence significative.

Notons toutefois que cette réaction, bien que très sensible, ne permet pas de suivre l'évolution d'un RAA.

HORMONES URINAIRES

Salicylés - 1 cas

17 céstéroïdes : diminués
 11 oxystéroïdes : augmentés 1 mois après traitement.

<u>Hormones -</u>		3 j.	5 j.		
1.	17 céstéroïdes :	58%	16%	24%	24%
	11 oxystéroïdes :	146%	146%	1,9	
2.	17 céstéroïdes :	75%	0.9 mgr/24 h.	2 j. après Mé-	
	11 oxystéroïdes :	240%	7.1 " "	ticortène (arrêt)	
3.	17 céstéroïdes :	48% =	1.3 mgr./24 h.		
	11 oxystéroïdes :	41% =	5.8 " "		
4.	17 céstéroïdes :	270% =	3.5 mgr./ 24 h.		
	11 corticostéroïdes:	1300% =	31 " "	test de	
				Thorn =	91%
puis :					
	17 céstéroïdes :	51% =	1.3 mgr./ 24 h.		
	11 oxystéroïdes :	25% =	7.0 " "		

HORMONES URINAIRES CORTICOSSURENALES

Nous observons une diminution considérable des 17-cé-
 tostéroïdes, ainsi qu'une élévation des 11-oxystéroïdes traduisant
 l'état de stress.

Cependant, les tests qui ont été effectués sans contrô-
 le ne peuvent être interprétés. Le cas unique où, à la fin de la sali-
 cyclothérapie, les 11 oxastéroïdes sont élevés, pourrait faire penser à
 la cortisone-like-action du salicylate.

PROTEINOGRAMME

III

TTT aux salicylés

6 examens
4 contrôles

premier examen							contrôle					
	Prot. tot.	Alb.	α_1	α_2	β	γ	Prot. tot.	Alb.	α_1	α_2	β	γ
1	→	→	↗	↗	↗	↗		pas fait				
2	lég.↗							pas fait				
3	→	↘	↗	↗	↗	↗	→	→	→	→	→	après 30 j.
4	→	↘	→	↗	↗	↘	→	→	→	→	→	après 15 j.
5	→	↘	↗	↗	→	↗	→	→	→	→	→	après 15 j.
6	→	↘	↗	↗	→	↘	→	→	→	→	↘	après 15 j.
Resumé	→	↘	↗	↗	↗		→	→	→	→	→	

TTT combiné: Cortisone, ACTH, Salicylés

	Prot. tot.	Alb.	α_1	α_2	β	γ	Prot. tot.	Alb.	α_1	α_2	β	γ	
Début avec Cortisone	→							pas fait					
	lég.↗	↘	↗	↗	→	→	→	lég.↘	→	→	→	→	après 2 mois
	→	↘	↗	↗	→	↗	→	lég.↗	→	→	→	↘	après 3 semaines Hypo- γ -globulinémie
	→	↘	↗	↗	→	↗	→	→	→	→	→	↘	après 60 j. par la Cortisone
	↗	↘	↗	↗	→	↗	→	→	lég.↗	→	→	↘	après 45 j. tandis que normalis.
D. avec ACTH	↗	↘	→	↗	↗	lég.↗	→	↘	→	lég.↗	→	→	avec les Salicylés après 30 j.
	↗	→	↗	↗	↗	↗	→	↘	↘	↗	→	↗	après 21 j.
D. avec Salicylés	→	↗	↘	↘	↘	↘	→	↘	→	↗	↗	↗	après 7 j. (départ)
	→	↘	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	rapidement normal
Resumé	↗	↘	↗	↗	→	↗	→	↘	→	→	→		

4 cas à la Prednisone

premier examen						contrôle					
Prot. t.	Alb.	α_1	α_2	β	γ	Prot. t.	Alb.	α_1	α_2	β	γ
→	↘	↗	↗	→	→	→	→	→	→	→	→
↘	↘	↗	↗	↗	↗	→	→	→	→	→	→
→	↘	↗	↗	→	→	→	→	→	↗	→	→
→	↘	↗	↗	↘	↗	→	→	→	→	→	→

moyenne 40 j

PROTEINOGRAMME

Afin de mieux pouvoir apprécier les résultats de l'électrophorèse obtenus au cours du traitement du RAA, il faut souligner d'une part que les examens n'ont pas été effectués de façon absolument suivie et d'autre part, qu'ils l'ont été d'abord pour nous renseigner sur la valeur de notre thérapeutique et non pas encore à titre de recherches. Les taux ainsi relevés ne peuvent que refléter les modifications rencontrées à n'importe quel instant de la médication. Si nous parlons ensuite du temps de normalisation du relief protidique, nous tenons à préciser que celui-ci s'entend depuis le début du traitement. En général, les résultats électrophorétiques s'accordent, malgré toute objection possible, aux expériences faites à une plus vaste échelle et confirment ainsi la valeur pronostique de cette épreuve.

Protidogramme avant traitement

Comme dans toute affection du type collagène, nous avons observé un taux normal des protides totaux, une diminution accusée des albumines, alors que les α_1 et α_2 - globulines montrent une augmentation constante (en général, inversement proportionnelle aux albumines). Les gamma-globulines correspondent à l'augmentation des anticorps: antistreptolysines, antihyaluronidases, antistreptokinases et sont, dans leur fraction totale, soumises à la plus grande variabilité et ne peuvent, de ce fait, être interprétées qu'avec réserve. Nous regrettons de ne disposer d'aucun glucidogramme dans notre série de cas et d'être ainsi privés d'un test diagnostique, pronostique et thérapeutique intéressant. Le protéinogramme seul, en effet, n'objective pas l'augmentation des α_1 et imparfaitement celle des α_2 -globulines, qui paraît directement liée à la gravité de l'affection.

Protéinogramme

Après Salicylothérapie :

Après salicylothérapie, les protides recouvrent leur taux normal dans un temps relativement court. C'est ainsi que les albumines remontent tandis que la fraction globulinique, augmentée fortement au début du traitement, diminue. Le cas où la normalisation mettait 30 jours pourrait confirmer la règle, en ce sens que les relations protidiques dépendent de la gravité de l'état rhumatismal.

Après hormonothérapie :

Nous avons procédé à une subdivision suivant la phase thérapeutique des malades. En général, le traitement commence par la cortisone où les données pathologiques du protéinogramme s'améliorent au cours de 3 - 4 - 10 semaines. La baisse des gamma-globulines, même si les autres fractions étaient normales, représente un résultat significatif de la cortisonothérapie de longue durée. Dans la phase de traitement à l'ACTH nous avons obtenu une normalisation au bout de 21 jours chez notre unique observation. L'augmentation des gamma-globulines ainsi que la baisse des sérines et alpha₁-globulines ne peut pas être interprétée faute de cas de comparaison. Dans la phase salicylique, nous observons une normalisation rapide des données électrophorétiques au bout d'une semaine. Les grandes statistiques montrent que les hormones n'ont pas d'effet rapide sur la normalisation des alpha₂-globulines. Cependant, c'est précisément l'action sur l'hyperalpha₁- et alpha₂-globulinémie et l'hyperfibrinémie (tests traduisant l'altération du tissu collagène) qui justifie l'emploi du traitement hormonal:

- action antihyaluronidasique : c'est-à-dire inhibe la dépolymérisation des mucoprotéines
- action antianabolique : c'est-à-dire inhibe la synthèse des acides chondroïtine et mucoprotéine sulfurique
- action antiinflammatoire
- action de prévention de la nécrose fibrinoïde.

Coeur

Salicylés :

Pancardite

Entrée : 1 cas d'insuffisance cardiaque (S. diastolique)
6 souffles systoliques à la pointe.

départ : 1 décès (insuffisance cardiaque)
Souffles disparus : 3
" diminués : 1
" augmenté : 1
donc " persistants : 2
Pas d'apparition de souffle diastolique.

Hormones :

Entrée : 2 cas d'insuffisance cardiaque (avec souffle diastolique)
Souffles systoliques à la pointe : 14
" diastoliques : 3
(y compris les 2 cas d'insuffisance cardiaque)

départ : 1 décès (insuffisance cardiaque)
Souffles systoliques disparus : 3
" " nettement diminués : 7
" " augmenté : 0
donc " " persistants : 11
" diastoliques " : 2 inchangés

COEUR

Chez 6 malades traités aux salicylés, nous notons un souffle systolique à la pointe qui disparaît complètement dans trois cas; dans deux autres cas les souffles persistent au départ. Il est survenu 1 décès par insuffisance cardiaque aiguë.

Les malades subissant un traitement mixte présentent, à part dans 3 cas des souffles diastoliques, (dont 1 cas décédé par insuffisance cardiaque aiguë) des souffles systoliques à la pointe. Un souffle organique déjà installé, audible au-delà de 15 jours, ne subit guère de modification. Il ne correspond pas à l'image électrique ni clinique du coeur.

Le nombre élevé des 11 malades traités aux hormones, chez qui l'auscultation du coeur est restée pathologique, s'explique peut-être par la sévérité de leur atteinte cardiaque, mais signifie d'autre part l'impuissance du traitement mixte vis-à-vis de l'évolution rhumatismale. Toutefois si, souvent, les souffles diastoliques sont inchangés, la plupart des souffles systoliques s'amendent. Mais ces souffles étaient-ils préexistants à la maladie ? quelle est, d'autre part, leur signification organique précise ?

Les résultats des différentes enquêtes américaines et françaises surtout, à une vaste échelle, reflètent cette difficulté d'interprétation des résultats qui partent de points de vue différents (lésions cardiaques préexistantes, traitements plus précoces, plus ou moins prolongés, doses différentes de médicaments) et ne sont donc pas comparables. Il s'en dégage cependant la notion générale qu'un traitement hormonal précoce, intensif, semble avoir une action plus rapide et plus démonstrative sur les cardites rhumatismales, mais qu'au bout d'un certain temps, variant entre deux mois à 1 an et plus, la différence s'estompe sensiblement. Dans les formes graves, l'Enquête Coopérative conclut qu'il n'y a pas de différence significative après un an.

E.C.G.

Salicylés

Fait :	7 cas
Contrôles :	5 cas
Toujours normaux :	2 cas
Pathologiques au début :	5 cas
" au départ :	0
<u>Durée moyenne de normalisation :</u>	<u>30</u> jours

Hormones

Fait :	14 cas
Contrôles :	14 cas
toujours normaux	5 cas
Pathologiques au début :	9 cas
" au départ :	0
<u>Durée moyenne de normalisation :</u>	<u>84</u> jours

L'E.C.G. au cours de l'affection cardiaque du RAA est caractérisée par : un allongement de P-R, une inversion de T, l'élévation de S-T, l'élargissement et le crochetage de P.

Ici, nous trouvons à peu près les mêmes résultats : les E.C.G. pathologiques qui se traduisent le plus souvent par un allongement de P-R (élément vagotonique mis à part) ainsi que par une élévation de S-T, sont normalisés au départ. Il est à noter que la durée moyenne de la normalisation des cas mis aux salicylates est de $2/3$ inférieure à celle des cas hormonaux. L'amélioration de l'E.C.G. se fait d'une façon continue dans les deux modes de traitement et on n'observe pas de rechutes. Les signes d'une insuffisance cardiaque devancent le plus souvent l'image pathologique électrique du coeur. Il faut relever que l'E.C.G. n'a qu'une valeur d'appoint dans l'appréciation de l'état cardiaque, une fois la cardite installée, mais précieuse pour dépister une atteinte cardiaque infra-clinique.

Test de Thorn

Salicylés

Fait au début : 3 cas normaux
1 contrôle à la fin : normal

Hormones

Fait : 9 cas
Normal au début : 5 cas
2 contrôles normaux à la fin.

Le test de Thorn montre dans toutes nos expériences une réponse normale de la surrénale à l'hormone corticotrope.

Anémie

Salicylés

7 cas sur 8 chiffre le plus bas: 3.200.000 gl. r.
54% Hb.

Leucocytose : entre 12 et 25.000

Correction partielle en 60 jours

Stationnaires : 2 cas

Péjoration : 1 cas

Hormones

même tableau. 14 cas sur 16

Temps moyen de correction : 67 jours

Peu corrigés : 4 cas

Stationnaires : 2 cas

Péjoration : 1 cas.

Donc, pas de différence significative entre les deux groupes de traitement.

Antibiotiques - Vitamines

Dans les 2 genres de traitement :

Pénicilline entre 250.000 à 1 million U. p.d.
 dose moyenne : 750.000 U. p.d.
 pendant 40 jours avec traitement Salicylés
 " 65 jours avec traitement Hormonal
 et exceptionnellement

Auréomycine

Sulfamidés

Erythromycine

Chloromycétine

Vitamines -

C 500 mgr, p.d. dans le but de protéger la surrénale
au cours du stress.

Intoxications

Salicylés

2 cas:

1 garçon de 12 ans 1/2 qui a reçu 6 gr. d'Alcacyl pendant 59 jours. Vomissements à 2 reprises.

Augmentation du temps de Prothrombine et de l'élasticité

Taux de salicylémie ?

1 garçon de 7 ans, 4 gr. de Salitine pendant 17 jours avait eu 5 gr. d'Alcacyl auparavant pendant 29 jours.

Respiration rapide

Salicylémie au moment des accidents: 9.6 mgr.%

Quelques jours auparavant: 33.6 mgr.%.
.

Hormones

15 cas sur 16 ont reçu des Salicylés

Salicylémie faite dans 6 cas, variant de traces à 63 mgr.%

Intolérance: 7 cas

Intoxication: 1 cas, garçon de 7 ans qui a reçu 4 - 6 gr. de Protalun pendant 2 jours. Diminution de l'appétit, bourdonnements d'oreilles, polypnée, obnubilation, hyperréflexie, pétéchies.

CO₂ : 18.1 vol. %

pH : 7.50

Salicylémie : 63 mgr.%, puis 17 et 26 mgr.%.
.

T.S. et T.C. : normaux.

Facies cushingoïde : 6 cas dont les 4 traités avec Prednisone.

L'INTOXICATION AUX SALICYLES

Au cours du traitement exclusif aux salicylés, nous avons observé 2 cas d'intoxication et un survenant au cours de l'hormonothérapie. Les deux premiers étaient caractérisés, chez l'un par des malaises, des vomissements à répétition et chez l'autre par une respiration accélérée. Le premier cas présentait à l'examen de laboratoire des troubles de la coagulation sanguine, à savoir un temps de prothrombine augmenté. Nous ne possédons pas le taux de la salicylémie ?

Le deuxième cas, 1 garçon de 7 ans - présentait donc des troubles respiratoires en ayant reçu 4 gr. de salitine et plus tard 5 gr. d'Alcacyl; il n'avait qu'une salicylémie de 9.6 mgr.% au moment des accidents, alors qu'auparavant elle était de 33.6 mgr.%, c'est-à-dire dans les limites thérapeutiques. Nous sommes ici en présence d'une intolérance individuelle peu habituelle. Le dernier cas était plus typique. Il s'agit d'un garçon de 7 ans qui a reçu 4-6 gr. de Protalun pendant 2 jours. Il en est résulté une diminution de l'appétit, des bourdonnements d'oreilles, une polypnée, des pétéchie avec, comme signe de participation centrale, une hyperréflexie et de l'obnubilation. Cet état s'est amélioré rapidement après l'arrêt du salicylate. Le ionogramme fait pendant la phase d'intoxication aiguë montrait un CO_2 abaissé de 18.2 vol.% et un pH alcalin à 7.50. La salicylémie se montait à 63 mgr.%, c'est-à-dire au double de la dose thérapeutique. Elle est descendue progressivement les jours suivants à 17 et 26 mgr.%. Les examens de la coagulation sanguine montraient un T.S. et un T.C. normal.

Des signes d'intolérance aux salicylates sont apparus plusieurs fois sous forme d'anorexie et de vomissements sporadiques qui n'ont pas exigé la suspension du traitement.

Etat à la sortie

Epicrise

Salicylés :

Etat général

1 décès par insuffisance cardiaque après 4 jours
Tous les autres améliorés.

Articulations:

atteintes à l'entrée : 7 sur 8
au départ: toutes en ordre
pas de rechutes en cours de traitement
toutes s'arrangent dans l'intervalle d'une semaine

Peau:

1 cas a fait 3 poussées d'érythème marginé de Besnier
et en garde les traces au départ

S.N.:

2 cas d'intolérance ou intoxication légère

Rein:

1 cas de néphrite: quelques globules rouges -
cylindres hyalins, leucocytes

Traitement au départ:

Penadur 600.000 U
1 cas continue le salicylate
Repos

Hormones:

Etat général à la sortie

1 décès par insuffisance cardiaque après 2 jours
1 cas stationnaire
Tous les autres améliorés.

Articulations:

à l'entrée, 13 cas sur 16
au départ: toutes en ordre dans l'intervalle d'une
semaine
sauf 1 cas en 15 jours
3 cas avec douleurs récidivantes sans tuméfactions
3 cas avec reprise des douleurs et tuméfactions
sous cortisone

Peau:

A l'entrée, 2 cas: exanthème
macules rosées
Au départ: en ordre

S.N.: 1 cas: hallucinations - zoopsie - psychose ? chorée
Au départ: en ordre

Rein: 2 cas de néphrite dont 1 légère
Au départ: en ordre

Traitement au départ: Pénicilline i.m.
Penadur
ou Gantrisine.

C O N T R O L E S

I. Malheureusement, 7 cas seulement d'anciens RAA ont répondu à notre demande de contrôle. C'eût été, au point de vue cardiaque surtout, une confrontation intéressante. Deux cas ont été hospitalisés pour la première fois, l'un en 1944 et l'autre en 1945, et les cinq autres l'ont été depuis 1950. 5 cas ont subi le traitement salicylé et 2 le traitement mixte. Notre attention portait particulièrement sur le type de la première atteinte retenue par l'observation clinique, sur le caractère de l'évolution et l'état actuel sous l'angle clinique et de laboratoire.

II. Cas de contrôle (Exposé)

III. Tableau synoptique

IV. Commentaires

On constate 2 rechutes à domicile (phénomènes articulaires dans les cas 1 et 4) dans les quatre mois qui ont suivi la sortie et deux rechutes hospitalisées (cas 1 et 2) dans les 1 1/2 à 3 ans après la première atteinte de RAA.

Si l'on note la persistance d'une atteinte cardiaque dans les cas 1, 4, 5, on est frappé par sa disparition totale dans 4 cas dont 3 aux salicylés. Sa persistance dans le No. 1 peut être mise sur le compte d'un traitement insuffisant par départ prématuré et négligence des parents; dans le No. 5, par une atteinte cardiaque sévère attaquée peut-être tardivement et avec des doses de cortisone insuffisantes.

Dans tous les cas où l'atteinte cardiaque persiste, elle ne s'est pas péjorée.

Cas contrôlés

1er cas - Observation No. 573.- Garçon de 7 ans, entre dans le service le 6.6.1944 pour affection fébrile. Antécédents: douleurs dans un genou en 1943. Le 4.6.1944, apparition de céphalées, douleurs abdominales, température 39,5° puis le 5.6.44 arthralgies localisées au genou droit et à la cheville gauche.

Hospitalisation le 6.6.1944: Température 39°, abattement, douleurs dans la jambe gauche et le genou gauche. Coeur: assourdissement du deuxième bruit à la base, souffle systolique doux à la pointe, tachycardie à 104. E.C.G.: nombreuses extra-systoles sinusales, T élevé en I et II. T.A.: 10/4,5. V.S.: 74/110.

Traitement salicylé: 5 gr. de salitine pendant 9 jours. Amélioration rapide du tableau clinique. Départ prématuré le douzième jour. Souffle systolique diminué à la pointe. V.S.: 30/75.

2ème rechute avec hospitalisation le 13.12.1945. Depuis le 11.12.1945 violentes céphalées, vomissements, température: 39°. Le 12.12.1945 douleurs dans le genou gauche, puis droit, puis dans l'articulation coxo-fémorale et la cheville droite. Pas de tuméfaction. Coeur: souffle systolique piaulant à la pointe et diastolique à la base, à "éclipse". Pouls: lent: 60. T.A. 10,6/6. E.C.G.: extra-systoles régulières, allongement de P.Q., ST élevé en I et II. V.S.: 18/31.

Traitement: Nouvelle administration de salitine: 6 gr./p.j./pendant 49 jours. Amélioration de la symptomatologie, les souffles diminuent mais il persiste une fébricule puis survient une poussée brusque de température suivie d'une période d'agitation extrême, de mouvements désordonnés pendant plusieurs jours qui font suspecter une chorée. Amélioration clinique moins rapide que précédemment, les souffles diminuent, au bout de 15 jours le diastolique n'est plus audible, les mouvements choréiques s'atténuent sans disparaître, la V.S. reste élevée: 26/54. Nouveau départ prématuré sur l'insistance des parents qui promettent de continuer la salitine sous surveillance médicale. Ce qui n'est pas tenu et: nouvelle rechute articulaire et cardiaque à domicile 4 mois plus tard sur laquelle nous n'avons pas de renseignements plus précis.

Contrôle en avril 1956. Pas de rechute depuis celle indiquée ci-dessus. Les mouvements choréiques ont disparu au bout d'un an. Se plaint de dyspnée d'effort.

Status: Pas de retard staturo-pondéral. Léger souffle systolique à la

pointe, constant, sans propagation. Scopie: volume cardiaque normal. E.C.G.: normal. T.A. 115/65. V.S. 12/18. CRP.: négatif - antistreptolysines: 125.

Cas No. 2 - Observation No. 844.- Fillette de 8 $\frac{1}{2}$ ans. Hospitalisée le 19.10.1945. Antécédents rhumatismaux éventuels: poussée de néphrite aiguë quelque temps auparavant, douleurs dans la jambe gauche, le genou droit avec périodes d'exacerbation pendant lesquelles elle reçoit de la salitine depuis le 28.9.1945. Le 16.10.1945: Température: 39', fortes douleurs dans le genou gauche, puis droit.

Hospitalisation le 19.10.1945. Température: 39'. Douleurs dans les cuisses, le genou gauche, tuméfaction du genou droit avec choc rotulien. Coeur: premier bruit soufflé à la pointe. Tachycardie: 135. T.A.: 12,5/8 - V.S.: 103/122. Prélèvement de gorge: négatif. Sédiment urinaire: nombreux globules rouges, quelques cylindres granuleux. Dans l'urine: fortes traces d'albumine.

Traitement: Salitine: 4 gr. à dose décroissante pendant 25 jours. Très rapide amélioration de l'état général. Diminution notable de la V.S. mais souffle systolique se précise à la pointe. Au départ: V.S.: 9/20 persistance d'un léger S.S.P., scopie: coeur de volume normal, urine: rdp.

Rechute avec hospitalisation le 23.2.1948. Anamnèse vierge depuis 1945 jusqu'au 10.1.1948 où l'on note la reprise des douleurs articulaires dans les jambes, pieds, main droite, température. A reçu de la salitine à domicile à des doses inconnues, sans succès. Status à l'entrée: tuméfaction douloureuse des poignets et des genoux. Coeur: léger S.S.P. - Scopie: élargissement de l'arc moyen, exudation acineuse dans les deux plages pulmonaires. V.S.: 4/16.

Traitement: Salitine: 2 gr./p.j. pendant 13 jours et pénicilline 100.000 U. Assez rapide amélioration clinique mais accélération de la V.S. à 51/85 à la fin de la première semaine. Au départ: persistance du S.S.P. - V.S.: 5/17 - excellent état général.

Contrôle en avril 1956. Est restée sous contrôle médical. Pas de nouvelle rechute. Jamais d'angine. V.S. contrôlée à plusieurs reprises: toujours normale. Status: grande fille bien développée, légère cyanose des pommettes habituelle et dyspnée d'effort. Fait des travaux de campagne pénibles. Auscultation cardiaque: normale. Scopie: augmentation du diamètre transverse. T.A.: 135/70 - E.C.G.: normal - V.S.: 8/15 - CRP.: négatif.

Cas No. 3 - Observation No. 645. Fillette de 13 ans. Pas d'antécédents rhumatismaux. Se plaint depuis quelques semaines de douleurs abdominales, céphalées, malaise général.

Hospitalisation le 19.11.1950. Température à 40', abattement, pas de douleurs articulaires. Tachycardie, rythme de galop, S.S.P. qui se constitue deux jours après l'entrée. E.C.G.: allongement de PQ-Rdg.: coeur de configuration normale. V.S.: 55/80. Prélèvement de gorge: négatif. Hémocultures: stériles. Le 3ème jour: apparition de douleurs articulaires aux deux épaules.

Traitement: 5 gr.p.j. de Salitine pendant 70 jours - Pénicilline. Disparition rapide des symptômes articulaires, du rythme de galop et atténuation du S.S.P. Au départ: S.S.P. audible à certains moments. V.S.: 6/12. Rdg.: pas d'augmentation de volume du coeur.

Contrôle en avril 1956. Jamais de rechute. Jamais d'angine. Mène une vie normale. Status: grande fille harmonieusement développée, règles normales. Coeur: rythme régulier, pas de souffle. E.C.G.: normal. Scopie: volume cardiaque normal. T.A.: 130/80. V.S.: 11/16. CRP.: négatif.

Cas No. 4 - Observation No. 90749. Fillette de 14 ans. Hospitalisée le 23.12.1952 pour état infectieux. Antécédents familiaux tuberculeux. Pas d'antécédents rhumatismaux mais angines à répétitions et impétigo. le 20.12.1952 se plaint de douleurs dans les genoux, se sent fébrile, température non mesurée.

Hospitalisation le 23.12.1952. Température: 38,4', genou droit tuméfié, chaud, douloureux. Au genou gauche: status identique mais moins marqué. Coeur: souffle systolique doux, maximum au foyer Ao, puis à la pointe et enfin bien audible surtout en ces deux points. Accentuation du 2ème bruit pulmonaire. E.C.G.: microvoltage. Orthodiagramme: normal. V.S.: 38/64. Fibrinogène: 8,5 gr/l. Protides totaux: 89 gr/l. Alb.: 48. Globulines: 41 gr/l. Alb./gl.= 1,15. Prélèvement de gorge: staphylocoques dorés. Hémocultures stériles.

Traitement: 6 gr./p.j. de Salicylé à doses décroissantes pendant 30 jours et pommade salicylée localement. Pénicilline: 800.000 U. Rapide amélioration des symptômes articulaires mais la V.S. monte à 78/104, puis descend progressivement à 10/34. Au départ il persiste un léger S.S.P. - E.C.G.: normal. La cure de Pénicilline est continuée à domicile.

Contrôle en avril 1956. Se plaint de douleurs articulaires dans le

genou gauche et le poignet (mais il y a eu une chute) et de dyspnée d'effort, mais exécute des travaux de campagne pénibles. Doit s'aliter en 1953 pour angine et douleurs articulaires. V.S.: 42/65. Reprend son travail au bout de quinze jours. V.S. souvent contrôlée depuis par son médecin traitant et trouvée normale. A refait une angine cet hiver. Retard de taille, obésité. Règles normales. Souffle systolique doux, constant à la pointe, sans irradiation. E.C.G.: microvoltage, P aplati ou négatif en DII. Scopie: augmentation globale du volume cardiaque, plus marquée à droite. Rétrocarde obscur. T.A.: 100/65. V.S.: 12/32. C.R.P.: négatif. Antistreptolysines: 240.

Cas No. 5 - Observation No. 90281. Garçon de 11 ans. Père eczémateux. Entre dans le service pour suspicion de maladie de Bouillaud le 13.4.54. Depuis une quinzaine de jours se plaint de céphalées, souffre d'épistaxis. Le 6.4.54 température à 39', coïncidant avec angine du frère (à streptocoques hémolytiques). Le 11.4. douleurs dans le genou gauche, cheville gauche et coude gauche. Douleurs abdominales. Température: 39,4'.

Hospitalisation le 13.4.1954. Température: 39'. Etat général médiocre. Douleurs et tuméfaction du genou gauche. Douleurs au coude et à l'épaule gauche. Tachycardie: 120. T.A.: 12,5/6,5 - légère dyspnée. Coeur: choc en dôme, frémissement présystolique, S.S.P. piaulant. Souffle télé-systolique à la pulmonaire avec 2ème bruit dédoublé et claqué. E.C.G.: microvoltage, dédoublement de P, crochetage de QRS. Rdg.: hypertrophie cardiaque bilatérale, hyperémie pulmonaire. Auscultation pulmonaire: normale. Foie non agrandi, rate palpable. V.S. 121/128. Fibrinogène normal au début puis augmenté à 4,5 gr/l. Prélèvements de gorge: streptocoques hémolytiques.

Traitement: Cortisone: 100 mgr. Pénicilline: 800.000 U. Digilanide: 10 gouttes p.j. Nette amélioration, mais passagère de la symptomatologie, puis reprise des douleurs articulaires coïncidant avec une diminution des doses de Cortisone à 75 mgr. Souffle systolique important à la pointe, reprise de la température. V.S. cependant descend à 40/70 au bout de 10 jours. Prélèvement de gorge: négatif après une semaine de traitement. Nouvelle amélioration, puis nouvelle rechute et l'on passe à l'ACTH 50 puis 80 U. Mieux sensible et on diminue les doses d'ACTH à 40 U., ce qui amène immédiatement une reprise des phénomènes articulaires, température. Alcosine associée à Pénicilline. Après 25 jours de ce traitement on passe à l'Alcacyl: 6 gr/p.j. pendant une semaine, mais des phénomènes d'intoxication obligent à suspendre son administration. L'enfant passe 4 jours dans le service d'O.R.L. pour

adénoïdectomie et l'on revient à l'Alcacyl 4 gr. pendant 27 jours, qui est bien supporté. Au départ: après 120 jours d'hospitalisation: V.S.: 6/10. Souffle holosystolique à la pointe. Accentuation du 2ème bruit pulmonaire et bruit protodiastolique à considérer comme 3ème bruit du coeur. Ombre cardiaque nettement diminuée.

Contrôle en avril 1956. A continué un traitement de Pénicilline à domicile (per os: 900.000 U.). N'a pas refait d'angine, ni de rechute de phénomènes articulaires. V.S.: plusieurs fois contrôlée: normale. Sujet à des périodes de grande fatigue, dyspnée d'effort. Status: développement staturo-pondéral normal. Coeur: léger S.S.P. avec irradiation vers l'aisselle. Claquement au 2ème bruit pulmonaire. Pas de souffle diastolique. Pas de cyanose. Scopie: augmentation du diamètre transversal du coeur. E.C.G.: microvoltage - P aplati. T.A.: 115/65. V.S.: 6/10. CRP.: négatif. Antistreptolysines O:160.

Cas No. 6 - Observation No. 90344. Fillette de 14 ans, réglée depuis 3 ans. Pas d'antécédents rhumatismaux. Le 29.4.1954 toute la famille: père, mère et une soeur se plaignent d'anorexie, nausées, douleurs abdominales, température. Notre malade, en plus, présente des céphalées, des épistaxis, maux de gorge, température à 39'.

Hospitalisation le 7.5.1954. Température: 40,5', abattement. Toutes les articulations principales sont douloureuses, également les petites articulations phalangiennes et vertébrales sur la nuque, pas de tuméfaction. Macules rosées sur les faces d'extension des membres et le dos depuis 4 jours. Coeur: assourdissement des bruits. Pas de souffle. E.C.G.: PQ allongé, ST élevé. V.S.: 35/72. Prélèvement de gorge: négatif. Fibrinogène: normal. Electrophorèse: hypoalbuminémie, α_1 et α_2 : normaux.

Traitement: Alcacyl: 5 gr./p.j. Diminution rapide des douleurs et de la température, puis reprise. On passe à la Cortisone 150 mgr./p.j. à doses décroissantes pendant 33 jours et Pénicilline: 600.000 U. Apparition d'un S.S.P. A l'arrêt de la Cortisone, reprise de la température et apparition d'une angine rouge et d'un exanthème scarlatiniforme. On reprend la Cortisone à 75 mgr./p.j. pendant 30 jours. Elcosine: 5 gr. puis Gantrisine pendant 37 jours, à raison de 4 - 6 gr. Apparition d'un faciès cushingofide. Disparition de tous les symptômes assez rapidement. Au départ: Après 138 jours tous les examens de contrôle sont normaux.

Contrôle en avril 1956. Aucune rechute. Fait du sport sans aucun handicap. Coeur: E.C.G.: scopie: normaux. V.S.: 6/10. CRP.: négatif. Antistreptolysines: 180.

Cas No. 7 - Observation No. 480. Fillette de 12 ans. Antécédents rhumatismaux: le père a fait un RAA à l'âge de 17 ans, la grand'mère également dans son enfance. L'enfant se plaint depuis quelque temps de douleurs articulaires. En février 1954, tuméfaction de l'index gauche, puis de l'orteil droit. Depuis le 25.7.1954, douleurs abdominales, vomissements, constipation ou diarrhée, température subfébrile.

Hospitalisation le 28.7.1954. Température: 40,5'. Coeur: tachycardie. V.S.: 62/95. E.C.G.: ST élevé. Fibrinogène: normal, ainsi qu'à plusieurs reprises. Antistreptolysines: O : 106. Electrophorèse: hypoalbuminémie, augmentation de toutes les fractions globuliniques. Prélèvement de gorge: streptocoques hémolytiques.

Traitement: Alcacyl 3 gr. pendant 23 jours, chloromycétine puis pénicilline. Apparition d'un petit souffle systolique à la pointe qui disparaît en 15 jours. Lente amélioration de l'état général. Normalisation de l'électrophorèse au bout d'un mois. Antistreptolysines O : 125. V.S. 5/12 au départ. E.C.G.: normal.

Contrôle en avril 1956: pas de rechute des douleurs articulaires. Pas d'angine. S.S.P. doux, probablement inorganique. Scopie: coeur petit, E.C.G.: normal. T.A.: 125/85. V.S.: 5/14. CRP.: négatif. Antistreptolysines O : 125.

Cas traité à la Prednisone

Observation No. 90.589 et 9.991. Fillette de 5 ans 1/2 qui fait un premier séjour du 17 au 30.10.1952 pour une affection banale et chez laquelle on découvre fortuitement un RAA sans atteinte cardiaque. V.S.: 120/120. T.A.: 95/60. Traitée au Gentisate 2 gr./p.j. et Pénicilline.

Nouvelle hospitalisation le 13.12.1955 pour insuffisance cardiaque.

Anamnèse: s'est bien portée jusqu'en novembre 1954. A ce moment, elle fait une poussée rhumatismale avec atteinte cardiaque, traitée à domicile avec Cortisone (100 mgr.), puis Salicylés jusqu'en janvier 1955. Des phénomènes d'intolérance en amenant la suppression. En octobre 55: douleurs abdominales, vomissements, reste afébrile. A mi-novembre, furonculose, angine, qui n'empêchent pas un départ en vacances au bord de la mer. Là, le 30.11, elle se plaint de douleurs abdominales, céphalées, température à 39,2', puis le 3.12., de douleurs dans les genoux, fièvre à 40'. Elle reçoit de la dihydromycine, Pénicilline et rentre en Suisse.

A l'entrée dans le service le 13.12.1955: Température à 39', enfant pâle, tachypnéique, battement des ailes du nez, cyanose intense des lèvres, tachycardie à 130, pouls bondissant, danse des carotides. T.A.: 110/40. Frémissement cataire à la palpation cardiaque, souffle systolique et diastolique à la pointe, diastolique à la base. Claquement au 2ème pulmonaire. E.C.G.: allongement de PQ, pas de signes de péricardite. Râles de stase aux deux bases pulmonaires, légère submatité, accès de toux. Gros foie de stase à 5 travers de doigt du rebord costal, légère ascite. Oligurie. Amygdales hypertrophiées et hyperémisées. Prélèvement de gorge: négatif. Scopie: sinus libres, importante augmentation du diamètre transverse.

V.S.: 83/118. CRP: fortement positif. Fibrinogène: normal. Antistreptolysines O : 400. Electrophorèse: forte hypoalbuminémie, augmentation des alphas et surtout des alpha₂-globulines-gamma augmentées. Forte anémie: Hb. 53%, globules rouges: 2.880.000, gl. blancs: 19.500.

Traitement: Prednisone (Méticortène), 25 mgr. pendant 34 jours, puis à doses décroissantes pendant 40 jours. Digilanide: 3 fois 5 gouttes. Pénicilline: 3.000.000 U. per os pendant 23 jours, précédée par : Auréomycine: 600 mgr./16 jours et suivie par l'Erythromycine: 500 mgr.. Diurétiques. Régime sans sel. Repos absolu.

Nette amélioration de l'état général déjà après 24 h., diminution de la tachycardie et de la dyspnée. Afébrile au bout de 5 jours. V.S. fortement améliorée; 18/52, mais CRP encore positif (2 mm. au lieu de 7 au début). La différentielle reste élevée: 110/40 - 105/50. L'auscultation

cardiaque reste inchangée. Le 27.12, péjoration brusque de l'état général et cardiaque, reprise de la fièvre, effondrement de la tension diastolique: 105/0, assourdissement des bruits et des souffles. E.C.G.: déviation gauche plus marquée, T devient négatif en V₆. Pouls remonte à 140. On abandonne l'Auréomycine pour la Pénicilline, on augmente le Digilalide à 3 x 7 gouttes et l'enfant va mieux. L'arrêt du Meticortène au bout d'un mois avec tentative de relai salicylé coïncide avec l'apparition d'une angine rouge et la recrudescence des phénomènes généraux. On reprend donc le Meticortène, 25 mgr., puis l'on remplace la Pénicilline par l'Erythromycine et le Digilalide par la Digoxine à cause de légers signes d'intoxication et dans le but aussi d'avoir une meilleure action sur le rythme cardiaque, ce qui est obtenu lentement. Nouvelle angine rouge vers la mi-février sans péjoration de l'évolution générale vers le mieux. Les prélèvements de gorge ont toujours été négatifs. V.S. normalisée depuis le début de février ainsi que la CRP, à part la phase de la dernière angine.

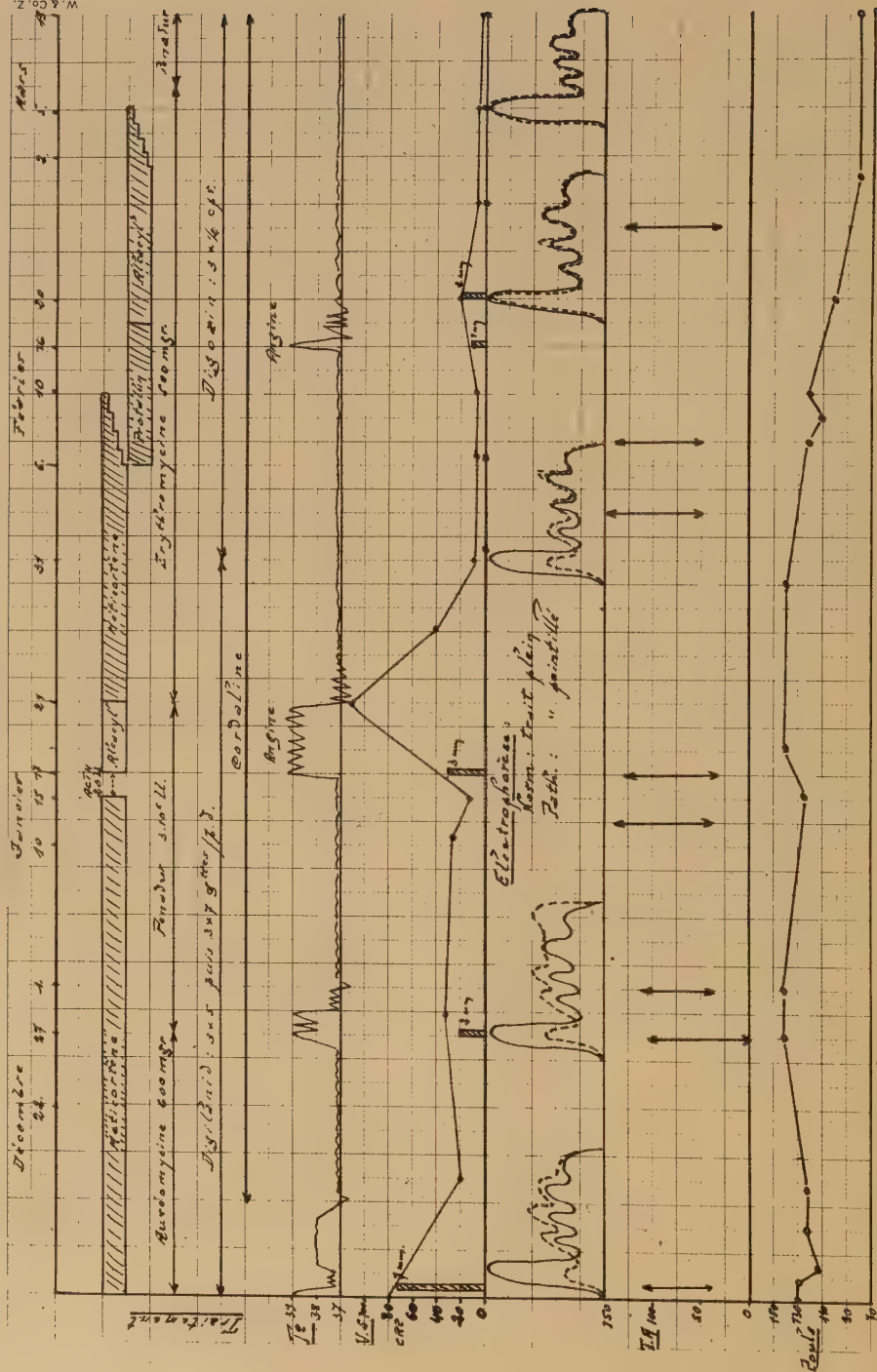
Au départ: après 4 mois, souffles inchangés, donc S.S.P. et diastolique, à la base souffle diastolique-frémissement cataire persistant, la tension différentielle reste élevée: 130/30. Pouls amélioré: 80. Notable diminution du volume cardiaque. Foie impalpable. Poumons en ordre. V.S., CRP., fibrinogène, électrophorèse: normaux. Antistreptolysines O: 300. Continue la cure de Pénicilline et Digoxine à domicile. L'absence de souffle systolique à la base fait penser que l'insuffisance aortique est relativement récente quoiqu'on sache que cette lésion peut évoluer sans symptôme. La pression différentielle basse fait préjuger que la sténose mitrale n'est pas encore très serrée.

En résumé: récurrence d'endocardite rhumatismale insuffisamment traitée insuffisance cardiaque.

Les lésions cardiaques, insuffisance aortique, insuffisance et sténose mitrales, sont peu influencées par le traitement. Pronostic très réservé.

Tableau résumé de l'évolution (v. page suivante).

W. & Co., Z.



III. Tableau synoptique

	1er séjour	Rechute(hosp)	Contrôle
Affection articulaire	②		
Affection cardiaque	① ③ ④ ⑤ ⑥	① ②	① ④ ⑤ ⑦
Dyspnée d'effort, cyanose			① ② ④ ⑤
Souffle systolique	① ③ ④ ⑤	① ②	① ④ ⑤
Souffle diastolique		①	
E.C.G. pathologique	① ③ ⑤ ⑥ ⑦	①	④ ⑤
Scopie du coeur pathologique	⑤	②	④ ⑤
V.S.	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦	① ②	① ④
CRP.			
Antistreptolysines O			②
Electrophorèse	④ ⑥ ⑦		
Fibrinogène	④ ⑤		
Streptocoques hémolytiques	⑤ ⑦		
○ = traitement salicylé □ = traitement hormonal			

Notre tableau a uniquement pour but de montrer l'évolution
du ou vers le Bouillaud.

CONCLUSIONS

Disons d'abord que notre matériel RAA-Bouillaud est un peu hétéroclite dans ce sens que les observations sont devenues plus complètes au cours des derniers 5 ans, bénéficiant de l'apport des recherches dans le domaine de l'étiologie rhumatismale et de l'immunologie, qui n'ont évolué que dans cette dernière décade.

Répétons les constatations déjà rapportées de l'augmentation du nombre des cas de RAA ces dernières années, l'atteinte élective de nos garçons vers 7 ans, celle des filles plutôt vers 13 ans et la prédominance hiverno-vernale de l'affection rhumatismale.

Les considérations générales, en partie hypothétiques, rapportées dans la première partie de ce travail sur l'étiologie, la pathogénie, revêtent une certaine importance quand il s'agit d'apprécier la valeur d'un traitement.

Les deux formes de traitement appliqué, salicylothérapie exclusive et hormono-salicylothérapie (TTT mixte) ont été comparées dans leur action immunologique et clinique, en particulier sur leur pouvoir préventif d'une atteinte cardiaque ou, si elles surviennent des séquelles possibles.

Notre série de 24 malades, huit au premier traitement et seize au deuxième, ceux-ci sélectionnés spécialement pour la gravité de leur atteinte cardiaque, montraient un comportement sensiblement différent sous l'angle envisagé plus haut.

L'atteinte articulaire disparaissait dans l'intervalle d'une semaine au plus dans les deux formes de traitement. Mais il faut noter qu'après le TTT mixte, on constatait dans 6 cas une reprise des phénomènes articulaires. La dose d'attaque n'aurait-elle pas été adéquate ?

Les deux traitements ne semblent pas exercer une influence sur la durée, l'intensité, l'extension de la symptomatologie cutanée (érythème marginé), rénale (néphrite) et centrale (chorée, psychose).

L'affection cardiaque s'est présentée cliniquement sous la symptomatologie d'une cardite à des degrés divers, constatée à l'entrée même dans la plupart des cas. Les deux décès par insuffisance cardiaque aiguë dans l'un et l'autre des traitements ne peuvent en infirmer la valeur puisqu'ils sont survenus avant que les traitements aient eu le temps de développer leurs effets. (18 - 36 h.)

Nous pensons pouvoir mettre au bénéfice du traitement hormonal l'atténuation plus rapide des souffles systoliques qui suit de huit jours environ l'installation du traitement, alors que cette durée est plus que doublée dans le traitement salicylé. Si la majeure partie de ces souffles persiste au départ et si les souffles diastoliques restent inchangés avec le TTT hormonal, ceci ne peut être porté qu'avec réserve au passif de ce traitement, depuis qu'on sait que son efficacité dépend surtout de sa précocité. Or, la plupart de nos malades nous arrivent avec des souffles déjà installés.

Quant à la durée trois fois plus longue dans le TTT mixte de la normalisation des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, il serait injuste de conclure par propter hoc puisqu'il faut toujours se rappeler la plus grande gravité des cas traités aux hormones. Dans les deux séries, l'amélioration ECG s'est faite d'une façon continue.

Nous pensons aussi pouvoir mettre au bénéfice du TTT hormonal l'amélioration plus rapide de la symptomatologie cardiaque dans les cas sévères. Cependant, seul l'avenir éloigné pourrait autoriser des conclusions définitives.

L'action spectaculaire de la Prednisone dans l'unique cas de péricardite avec insuffisance cardiaque chez une rechute de RAA (primo invasion rhumatismale 2 ans plus tôt sans atteinte cardiaque) avec disparition rapide de la symptomatologie en 48 heures et de l'épanchement péricardique en quatre jours, illustre bien le fait universellement constaté de l'action rapide de la Cortisone sur les épanchements séreux et les symptômes qui en découlent.

Des tests liés à l'altération du collagène, la V.S. est encore le plus fidèle et le plus simple. Si la durée de sa normalisation est à peu près identique dans les deux séries, sa chute dans les quinze premiers jours est plus rapide avec le TTT hormonal (chute d'environ 50%).

La CRP, généralement positive dès le début de l'affection, est une réaction plus fine dont les variations précèdent toujours de façon frappante celles de la V.S. et du fibrinogène. La normalisation beaucoup plus rapide de ce dernier avec le TTT hormonal est certainement due à l'action de la Cortisone.

Quant à l'évolution de l'électrophorèse, elle est favorable dans les deux séries. La durée plus longue de normalisation des profils électrophorétiques dans le TTT hormonal est due aux Alpha₂-globulines dont la baisse est beaucoup plus lente que la remontée des

albumines. La baisse des gamma-globulines, observée dans quelques cas, est certainement liée à une cortisonothérapie de longue durée.

Nous ne pouvons tirer que des conclusions préliminaires des tests liés à l'évolution de la maladie sous l'angle immunologique, le nombre de nos examens n'étant pas suffisant. Nous venons de voir le comportement des gamma-globulines. Il semble que le titre des antistreptolysines O est peu influencé par les deux traitements. Quoique très sensible, ce test ne nous semble pas d'un grand secours pour apprécier les résultats d'une thérapeutique. Nous regrettons de ne pouvoir effectuer d'autres dosages, en particulier celui des anti-hyaluronidases streptococciques.

Dans la majorité de nos cas, nous avons procédé à un examen bactériologique du prélèvement de gorge qui a révélé six fois la présence du streptocoque hémolytique du groupe A bêta, trois fois du streptocoque non hémolytique. Peut-être aurions-nous trouvé davantage de prélèvements positifs à un stade plus précoce de la maladie. Les germes ont toujours répondu favorablement au traitement antibiotique; en moyenne, le deuxième prélèvement était négatif à la fin de la première semaine. Ce fait, ainsi que quelques autres, en particulier la longue persistance d'un titre élevé d'antistreptolysines O, nous font penser, vu la chronicité de l'affection rhumatismale, à une modification du tissu conjonctif dans le sens allergique, qui ne semble plus être en rapport avec le germe incriminé. Les formes L du streptocoque hémolytique pourraient trouver leur place dans cette perspective.

Le nombre restreint de nos cas contrôlés, sept seulement, nous a cependant permis de constater 2 rechutes à domicile dans les 4 mois qui ont suivi la sortie de l'hôpital et 2 rechutes hospitalisées dans les 1 an $\frac{1}{2}$ à 3 ans après la première atteinte RAA. Ces cas étaient traités aux salicylés. L'atteinte cardiaque disparaît totalement dans 4 cas, dont 3 aux salicylés. Elle persiste sans aggravation dans 3 cas, dont 2 aux salicylés.

En conclusion, nos cas nous ont mis en présence de maladie de Bouillaud avec atteinte cardiaque à des degrés divers. Nous pensons que le traitement hormonal est indispensable devant l'imminence d'une atteinte cardiaque et, a fortiori, si elle est déclarée, puisque c'est d'elle que dépend le pronostic. Traitement hormonal précoce, intensif, associé à la Pénicillinothérapie, puis relayé par un traitement salicylé aussi longtemps qu'existe le moindre signe d'activité rhumatismale, tel nous semble être le résumé de la thérapeutique dans le Bouillaud. Les effets secondaires de l'hormonothérapie sont minimes et encore réduits par l'emploi de nouveaux dérivés cortico-surrénaux de synthèse, si le malade, traité avec les précautions habituelles, est bien contrôlé sur le plan clinique et de laboratoire. Nous n'avons jamais observé d'accidents classiques, tels qu'œdème pulmonaire ou cérébral aigu, pas d'hypertension permanente, ni aucun accident infectieux.

La salicylothérapie est des plus précieuses comme traitement de base de toute affection rhumatismale. Son emploi exclusif se justifie si l'on n'a pas affaire à un Bouillaud vrai, donc dans toutes les atteintes articulaires d'origine rhumatismale, car elle peut agir d'une façon semblable à celle des hormones surrénales. Elle doit être abandonnée au moindre signe d'atteinte cardiaque. Ce qui suppose une surveillance clinique et électrocardiographique rigoureuse, et c'est la raison majeure pour laquelle nous insistons sur l'hospitalisation précoce de toute suspicion de RAA.

Devant le nombre de rechutes somme toute assez important si l'on tient compte de celles qui ont échappé à notre contrôle, qu'il nous soit permis de souhaiter la création de centres spécialisés qui accueilleraient nos RAA pour une cure de consolidation de quelques mois après leur sortie de clinique. Cette mesure devrait paraître actuellement aussi impérieuse que le séjour en sanatorium pour tuberculose pulmonaire.

R E S U M E

Nous avons exposé les principaux problèmes de la pathogénie du RAA et nos expériences cliniques qui portent sur une cinquantaine de cas dont 24 ont été retenus pour être confrontés en deux séries correspondant aux deux modes de traitement appliqué, salicylothérapie exclusive (8 cas) et hormono-salicylothérapie (16 cas). 7 cas ont été contrôlés. Notre thérapeutique n'a pas été envisagée sous l'angle expérimental, mais a été adaptée dans chaque cas individuellement au tableau clinique et de laboratoire. Nous donnons la préférence au traitement hormonal à la moindre menace cardiaque et réservons la salicylothérapie pour les cas à symptomatologie uniquement articulaire et comme relai post-hormonal. Nous insistons sur le contrôle clinique de l'affection RAA puisqu'il est seul à permettre l'installation d'un traitement adéquat et sur la surveillance des répercussions, en collaboration avec le laboratoire.

Bibliographie

- 1.- Acta ped. Suppl. 43: 228, 1954
The beta-Streptococcal theory of rheumatic fever in the modern treatment of the condition.
- 2.- Adams, F.H.
Newer concepts in the diagnosis and treatment of rheumatic fever.- JAMA 156: 1319, 1953.
- 3.- Albahary.
Les maladies médicamenteuses et leur traitement. Masson, 1953. Accidents provoqués par les composés de l'acide salicylique. p. 145.
- 4.- Allen, A.C. and Sirota, T.H.
Morphogenesis and significance of degenerative verrucal endocardiosis.- Am. J. Path. 20: 1025, 1944.
- 5.- Allen, A.C. and Sirota, T.H.
The pathogenesis of lupus erythematosus and allied condition Ann. Int. Med. 28: 1, 1948.
- 6.- Am. Heart Association-Council of rheumatic fever and congenital heart disease.- Circulation 4: 13, 1956.
Jones criteria (modified) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever.
- 7.- Altschuler, C.H. and Angevine.
Histochemical studies in the pathogenesis of fibrinoid. Ann. J. Path. 25: 1061, 1949.
- 8.- Angevine, Rothbard, S. and Cecill, R.L.
Cultural studies in rheumatoid arthritis and rheumatic fever. JAMA 115: 2112, 1940.
- 9.- Archer, B.A.
Liver function tests in non specific arthritis with special references to hyperglobulinaemia.
Ann. Int. Med.: 34: 1173, 1951.
- 10.- Bannatyne, G.A., Wohlmann, A.S. and Blaxall, F.R.
Rheumatoid arthritis: its clinical history, etiology and pathology. Lancet 1: 1120, 1896.
- 11.- Bauer, W., Clark, W.S. and Dienes, L.
Speculations on the etiology of rheumatic arthritis. Practitioner 166: 5, 1951.
- 12.- Bayles, T.B., Palmer, R.J., Massod, M.F. and Judd, E.H.
Vitamines B excretion studies in patients with rheumatoid arthritis. New Engl. J. Med. 242: 249, 1950.

- 13.- Bennett, G.A., Zeller, J.W. and Bauer, W.
Subcutaneous nodules of rheumatoid arthritis and rheumatic fever. Arch. path. 30: 70, 1940.
- 14.- Bernheim, M., Mouriquand, Cl., François, R.
Renseignements fournis par l'étude du myélogramme dans le diagnostic de la maladie de Bouillaud.
Arch. Fr. Ped. 12: 733, 1955.
- 15.- Bjorneboe, M., Fischel, E.E. and Stoerk, H.C.
Effect of Cortisone and adrenocorticotrophic hormon in the concentration of circulation antibody.
J. Exp. Med. 93: 37, 1951.
- 16.- Bland, E.F. and Jones, T.D.
Rheumatic fever and rheumatic heart disease. A twenty year report on 1000 patients followed since childhood.
Circulation 4: 836, 1951.
- 17.- Block, R.J.
Recent advances in protein chemistry.
Academic Press, Inc. New York, 1945, Vol. II, p. 123.
- 18.- Breese, B.B.
Treatment of beta hemolytic streptococcic infection in the home. JAMA 152: 10, 1953.
- 19.- Beese, B.B., Disney, F.A.
The successful treatment of beta hemolytic streptococcal infections in children with a single injection of repository penicillin (Benzathine penicillin G.)
Pediatrics 15: 516, 1955.
- 20.- Brock, L.L. and Siegel, A.C.
Studies on the prevention of rheumatic fever. The effect of time of initiation of treatment of streptococcal infections on the immune response of the host.
J. Clin. Invest. 32: 630, 1953.
- 21.- Bunin, J.J., Mc Even, C.
The antistreptolysin titer in rheumatic fever, arthritis and other diseases.- J. Clin. Invest. 19: 75, 1940.
- 22.- Bywaters, E.G.L.
Traitement du rhumatisme articulaire aigu de l'enfance.
IIIe Congrès européen de rhumatologie, Schweningen, 1955.
- 23.- Bywaters, E.G.L.
Bearing of recent advances on etiology and treatment of rheumatic fever.- Practitioner 166: 14, 1951.
- 24.- Bywaters, E.G.L.
Treatment of rheumatic fever. Circulation 14: 1153, 1956.

- 25.- Bywaters, E.G.L.
Prevention of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in childhood. *Courrier du Centre int. de l'Enfance* 4: 357, 1954.
- 26.- Calkins, E., Bauer, W.
The protean manifestations of the connective tissue diseases.- *The Med. Clin. of North America*, mars 1955, p. 325.
- 27.- Caramanian, M.K.
Prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu.- *Sem. Hôp. Paris*, 9: 490, 1955.
- 28.- Catanzaro et coll.
The role of the streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever.- *Am. J. Med.* 17: 749, 1954.
- 29.- Caussade, L., Neimann, N., Pierson, M., Manciaux, M. et Debry, G.
Le rhumatisme articulaire aigu à la clinique médicale infantile de Nancy dans les 10 dernières années.
Arch. Fr. Péd. 12: 720, 1955.
- 30.- Cecill, R.L., Nicholls, E.E. and Stainsby, W.J.
Bacteriology of the blood and joints in chronic infections arthritis.- *Arch. Int. Med.* 43: 571, 1929.
- 31.- Cecill, R.L., Angevine and Rothbard, S.
Experimental arthritis in rabbits produced with streptococci and other organism.- *Am. J. M. Sc.* 198: 463, 1939.
- 32.- Chamowitz, R., Catanzaro, J.J., Stetson, C.A. and Rammelkamp, C.H.
Prevention of rheumatic fever by treatment of praevius^{Jr} streptococcal infections.- *New Engl. J. Med.* 251: 466, 1954.
- 33.- Chaptal, J., Jean, R. et Mme Campo, Cl.
La maladie de Bouillaud et son traitement. Rappel anatomique, notions cliniques concernant la cardiopathie rhumatismale. Etude biologique.
Sem. Hôp. Paris, 21: 1175, 1956.
- 34.- Chaptal, J., Jean, R. Mme Campo, Cl. et Bonnet, H.
Le traitement de la maladie de Bouillaud chez l'enfant. Prévention des rechutes.- *Arch. Fr. Péd.* 12: 736, 1955.
- 35.- Coburn, A.F., Moore, L.V.
A follow-up report on rheumatic subjects treated with sulfanilamide.- *JAMA* 117: 176, 1941.
- 36.- Coburn, A.F., Moore, L.V.
The prophylactic use of sulfanilamide in streptococcal respiratory infections, with special reference to rheumatic fever.- *J. Clin. Invest.* 18: 147, 1939.

- 37.- Coburn, A.F.
Salicylate therapy in rheumatic fever.- Bull. J. Hopkins Hosp. 73: 435, 1943.
- 38.- Cochran, J.B., Watson, R.D., Reid, J.
Mild Cushing's syndrome due to aspirin.- Brit. med. J. 2: 1411, 1950
- 39.- VIIIe Congrès international des maladies rhumatismales, Genève, Août 1953. Edit. Expansion scientifique française.
- 40.- Consden, R., Glynn, L.E. and Stanier, W.M.
Chemistry of connective tissue fibrinoid in rheumatic fever. Biochem. J. 50: 19, 1952.
- 41.- Cooperative study on relative value of ACTH, Cortisone and salicylates in treatment of rheumatic fever and prevention of rheumatic heart disease.- Circulation 6: 317, 1952.
The treatment of acute rheumatic fever in children. A cooperative clinical trial of ACTH, Cortisone and Aspirine. Circulation 11: 343, 1955.
- 42.- Copeman, W.S.C.
The history and conquest of common diseases, p. 115.
Edited by Walter R. Bett. Norman University of Oklahoma press, 1954.
- 43.- Corelli, F.
On the prevention of cardiac lesions in acute articular rheumatismus. A new method in the treatment of rheumatic fever.- Acta med. Scandinavia 143: 450, 1952.
- 44.- Coste, P. Oury, M.
Traitement de la maladie de Bouillaud par la Cortisone et l'ACTH.- Pr. Méd. 59: 1943, 1951.
- 45.- Coste, F.
Le rôle du streptocoque dans l'étiologie du RAA.
Acad. Nat. Méd. 8: 3, 1955.
- 46.- Debré, R. et Soulié, P.
La maladie de Bouillaud. Ses complications cardiaques et son traitement.- Expansion scientifique française, 1955.
- 47.- Debré, R., Mozziconacci, P. et Caramanian, M.K.
L'ACTH et la Cortisone en pédiatrie (premiers résultats) Ann. Méd. 53: 337, 1952.
- 48.- Debré, R., Mozziconacci, P., Nouaille, J., Labesse, J. et Caramanian, M.K.
Le traitement de la maladie de Bouillaud par l'ACTH et la Cortisone. Premiers résultats.- Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 68: 392, 1952.

- 49.- Diehl, A.M., Hamilton, T.R., Keeling, I.C. and May.
Long acting repository penicillin in prophylaxis of recurrent rheumatic fever.- JAMA 155, 1466, 1954.
- 50.- Dienes, L.
L types cultures isolated from streptococci.-
Proc. Soc. Exp. Biol.- 83: 579, 1953.
- 51.- Done, A.K., Ely, R.S., Ainger, L.E., Seely, J.R., Kelley, V.O.
Therapy of acute rheumatic fever. Pediatrics 15: 522, 1955.
52. Dresner Ellis.
Aetiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis.
Am. J. of Med. 18: 74, 1955.
- 53.- Dreyer, J. and Reed, C.J.
Treatment of arthritis with massive doses of vitamine D.
Arch. Phys. Therapy, 16: 537, 1935.
- 54.- Engelman, E.P., Hallister, L.E. and Kobb, F.O.
Sequelae of rheumatic fever in Men.- JAMA 155: 1134, 1954.
- 55.- Fabre, J. et Berger, A.
Influence sur la myocardite allergique expérimentale de la phénylbutazone, de la cortisone et d'un anti-histaminique.
Sem. Hôp. Paris 2: 87, 1955.
- 56.- Feroud, M.
Nécessité de la détermination précise des streptocoques humains pathogènes.- Bruxelles Méd. 35: 28, 1955.
- 57.- Freyberg, R.H.
Treatment of arthritis with vitamines and endocrine preparation, emphasis of their limited value.-
JAMA 119: 1165, 1942.
- 58.- Freyberg, R.H.
Cultural studies in rheumatoid arthritis and rheumatic fever.- JAMA 115: 2114, 1940.
- 59.- Galmiche, P.
Critères et frontières de la maladie de Bouillaud.
Sem. Hôp. Paris 76: 4123, 1955.
- 60.- Giraud, P., Latour, H., Lévy, A. et Puech, P.
Quelques considérations sur le traitement du RAA à la phase aiguë.- Arch. Fr. Péd. 12: 753, 1955.
- 61.- Giraud, P., Orsini, A., Vincent, P., Raybaud, C.
Etat actuel des rhumatisants traités par l'hormonothérapie, à la clinique infantile de Marseille.
Arch. Fr. Péd. 12: 718, 1955.
- 62.- Glynn, L.E. and Loewi, G.
Fibrinoid necrosis in rheumatic fever.
J. Path. and Bact. 64: 329, 1952.

- 63.- Gordon.
Is rheumatismus a virus disease? Lancet 1: 697, 1948.
- 64.- Grasset, E., Kellenberger, E. et Bonifas, V.
Transformations des bactéries sous l'influence des antibiotiques et autres substances antimicrobiennes.- Intérêt du cycle L. en microbiologie et en thérapeutique.
Rev. Méd. Suisse rom. LXXVIe année 2: 78, 1956.
- 65.- Grasset, E. et Bonifas, V.
Modalités de transformation en formes L in vivo de Proteus vulgaris et d'autres entérobacteriaceae sous l'action de la pénicilline.- Ann. Inst. Pasteur, 88: 651, 1955.
- 66.- Harris, T.N.
Etiologic factors in rheumatic fever.-
The med. clin. of North America Nov. 1954, p.1693.
- 67.- Hedlung, P. and Löfström, G.
Serologic studies in experimentally produced arthritis.
Acta med. Scandinavia 124: 535, 1946.
- 68.- Henderson, LL.
Sodium-salicylate in rheumatic fever.- Effect of adjuvant medication.- Am. J. Méd. Sc. 225, 480, 1953.
- 69.- Hepper, E.T., Turin, R.D., Slater, S.R. and Kroof.
An evaluation of larges doses of cortisone in firat attacke of rheumatic carditis.- J. Pédiart. 44: 630, 1954.
- 70.- Hill, A.G.
C-Reactive Protein.- Lancet 2: 558, 1952.
- 71.- Hobby, G.L. et coll.
The relationnship between spreading factor and hyaluronidase.- J. Exp. Med. 73: 109, 1941.
- 72.- Hollinger, N.F.
Antistreptolysin-O Serum levels.
Am. J. of Public Healt 43: 561, 1953.
- 73.- Hotchkiss, R.D.
Microchemical reaction resulting in straining of polysaccharide structures in fixed tissue preparations.
Arch. Biochem. 16: 131, 1948.
- 74.- Houser, H.B., and Eckhardt, G.C.
Recent developments in the prevention of rheumatic fever.-
Ann. Int. Med. 37: 1035, 1952.
- 75.- Houser, H.B., Clark, E.J. and Stolzer, B.L.
Comparative effects of aspirin, ACTH and cortisone on the acute course of rheumatic fever in young adult males.-
Am. J. of Med. 16: 168, 1954.

- 76.- Isorni, Ph., et Chevallier, J.
Le rebond du rhumatisme articulaire aigu soumis au traitement hormonal.- Revue du Praticien 6: 2987, 1956.
- 77.- Jackson, R.L., Kelly, H.G., Smith, E.K., Wang, P. and Routh, J.I.
Electrophoretic analyses of plasma or serum proteins of rheumatic fever patients in relation to stages of diseases. J. Dis. Childhood, 86: 403, 1953.
- 78.- Jama 70: 259, 1955 Public Health Reports.- Rheumatic fever management.
- 79.- Janbon, M., Bertrand, L., Brunel, D. et Carli, G.
Le traitement de la maladie de Bouillaud par cures successives de cortisone, phénylbutazone et salicylate. L'attaque cortisonique, relai pyrazolé, entretien salicylé. Arch. Fr. Péd. 12: 749, 1955.
- 80.- Jeune, M. et Mlle Fayolle, M.C.
Contribution à l'étude du traitement hormonal de la maladie de Bouillaud chez l'enfant.- Thèse Lyon 1956.
- 81.- Johnson, A.L. and Ferencz, C.
The incidence of cortisone therapy on the incidence of rheumatic heart disease.- New England J. Med. 248: 845, 1953.
- 82.- Jones, T.D.
Diagnosis of rheumatic fever.- Jama 125: 481, 1944.
- 83.- Kass, E.H. and Finland, M.
Role of adrenal steroids in infection and immunity.- New Engl. J. Med. 244: 464, 1951.
- 84.- Kelley, W.C.
Corticotrophin (ACTH) therapy in initial attacks, of acute rheumatic fever in children.
Am. J. Dis. Childh. 84: 151, 1952.
- 85.- Kellgreen, J.K.
Some concepts of rheumatic disease.- Brit. M.J. 1: 1093, 1952.
- 86.- Klemperer, P.
Diseases of the collagen system.
Bull. New York Acad. Med. 23: 581, 1947.
- 87.- Klemperer, P.
Pathological anatomy of collagen diseases.
Ann. Rheumat. Dis. 8: 308, 1949.
- 88.- Klinge, F.
Der Rheumatismus.- Ergebn. d. allg. pathol. and pathol. Anat. 27: 1, 1933.
- 89.- Labesse, J., Dagonet, Y., Poujade, L., Courrault, R.
Convalescence et prophylaxie des crises de RAA chez l'enfant.- Arch. Mal. du Cœur 48: 94, 1955.

- 90.- Laurent, F. et Chevallier, J.
Etude clinique du RAA.- Sem. Hôp. Paris 9: 485, 1955.
- 91.- Long, J.B. and Favour, C.B.
Ability of ACTH and Cortisone to alter delayed type bacterial hypersensitivity.
Bull. J. Hopkins Hosp. 87: 186, 1950.
- 92.- Lubschez, R. and Mapida, M.G.
Electrocardiographic effects of Cortisone and related compounds on Dog.- Circulation 2: 123, 1954.
- 93.- Mc Ewen Currier.
Recent advances in diagnosis and treatment of rheumatic fever.- The Méd. Clin of North America Mars 1955, p.353.
- 94.- Mc Ewen, C.
Treatment of rheumatic fever.- Am. J. of Med. 17: 794, 1954.
- 95.- Mc Ewen and coll.
Effect of cortisone and ACTH on rheumatic fever.
Bull. New York Acad. Med. 26: 212, 1950.
- 96.- Marquézy, R.A., Di Mattéo, J., Bach, C. et Schrub, J.
Résultats du traitement hormonal du RAA chez l'enfant.
Comparaison avec le traitement salicylé.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 70: 844, 1954.
- 97.- Marquézy, R.A. et coll.
Traitement du RAA chez l'enfant. Action comparée du traitement hormonal et du traitement salicylé.
Sem. Hôp. Paris (Annales de Péd.) 20: 1115, 1956.
- 98.- Massel, B.F., Dow, J.W. and Jones, T.D.
Orally administered penicillin in patients with rheumatic fever.- JAMA 138, 1030, 1948.
- 99.- Massel, B.F.
Present status of penicillin prophylaxis of rheumatic fever.- Mod. concepts of cardio vascul. disease 20: 108, 1951.
- 100.- Massel, B.F., Sturgis, G.P., Knobloch, J.D., Streper, R.B., Hall, T.N. and Norcross, P.
Prevention of rheumatic fever by prompt penicillin therapy of hemolytic streptococcal respiratory infection. A progress report.- JAMA 146, 1469, 1951.
- 101.- Massel, B.F.
Salicylates, hormones and penicillin in treatment of rheumatic fever.- The Med. Clin. of North America 34: 1419, 1950.

- 102.- Massel, B.F.
ACTH and cortisone therapy of rheumatic fever and rheumatic carditis.- New Engl. J. Med. 251: 183, 221, 263, 1954
- 103.- Massel, B.F., Warren, J.E. and Sturgis, G.P.
Proceed of the first clinical ACTH conference.
Edit. by J.R. Mote. Philadelphia, Blakiston 1950.p.405.
- 104.- Massel, B.F.
Medical progress: ACTH and cortisone therapy of rheumatic fever and rheumatic carditis.-
New Engl. J. Med. 251: 189, 1954.
- 105.- Massel, B.F., Warren, J.E., Patterson, P.R. and Lehmus, H.J.
Antirheumatic activity of ascorbic acid in large doses.-
New Engl. J. Med. 242: 614, 1950.
- 106.- Meyer, K.
Biological significance of hyaluronic acid hyaluronidase.-
Physiol. Rev. 27: 335, 1947.
- 107.- Meyer, K., Bagan, Ch.
The antirheumatic effect of sodium-gentisate.-
Science 108: 281, 1948.
- 108.- Mortimer, E.A., Rammelkamp, C.H.
Prophylaxis of rheumatic fever.- Circulation 14: 1144.1956.
- 109.- Mozziconacci, P., Nouaille, J. Attal, C., et Caramanian, M.K.
Résultats du traitement hormonal de la maladie de Bouillaud.- Soc. Méd. des Hôp. Paris No. 21, 22, 23: 786, 1954.
- 110.- Mozziconacci, P., Koupernik, C. et Mlle Lyard, D.
Effets psychiques de l'ACTH et de la Cortisone chez l'enfant.- Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 71: 531, 1955.
- 111.- Myers, W.K. and Keefer, C.S.
Antistreptolysin content of the blood serum in rheumatic fever and rheumatoid arthritis.-
J. Clin. Invest. 13: 155, 1934.
- 112.- Myers, W.K., Keefer, C.S. and Holmes, W.J.
Resistance to fibrinolytic activity of the hemolytic streptococcus with special reference to patients with rheumatic fever and rheumatoid arthritis.
J. Clin. Invest. 14: 119, 1935.
- 113.- Newman, R.E. and Logan, M.A.
Determination of collagen and elastin in tissues.
J. Biol. Chem. 184: 299, 1950.
- 114.- Paul, J.R. et al.
Epidemiology of rheumatic fever and some of its public health aspects.- 2nd Ed. N.Y. printed for the Am. heart Assoc. by the Metropolitan life Insurance Company 1943.

- 115.- Piguet, B.
Le traitement hormonal de la maladie de Bouillaud.-
Sem. Hôp. Paris 9: 505, 1955.
- 116.- Powers, G.F. and Boisvert, P.J.
Age as a factor in streptococcosis.- J. Pediatr. 25:
481, 1944.
- 117.- Poynton, F.J., Paine, A.
The aetiology of rheumatic fever. Lancet 2: 861, 1900.
- 118.- Race, J.
Vitamins and rheumatic diseases.- Rep. chron. rheumat.
dis. 3: 30, 1937.
- 119.- Ragan, C., Howes, E.L., Plotz, C.M., Meyer, K. and Blunt, J.W.
Effect of Cortisone on the production of granulation tis-
sus in the rabbit.
Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 72: 718, 1949.
- 120.- Rammelkamp, C.H., Vannamaker, L.W., Denny, F.W.
The epidemiology and prevention of rheumatic fever.-
Bull N.Y. Acad. Med. 28: 321, 1952.
- 121.- Rammelkamp, C.H.
Prevention of rheumatic fever.-
Bull. on Rheumat. Dis.- 2: 11, 1952.
- 122.- Rantz, L.A.
The streptococcal etiology of rheumatic fever.
The med. clin. of North America mars 1955, p. 339.
- 123.- Rantz, L.A., Maroney, M. and Di Caprio, J.
Hemolytic streptococcus infection in childhood.-
Pediatrics 12: 498, 1953.
- 124.- Rantz, L.A., Randall, E. et Rantz, H.H.
Immunisation of human beings with group A hemolytic
streptococci.- Am. J. Med. 6: 424, 1949.
- 125.- Rantz, L.A., Maroney, M., Di Caprio, J.M.
Antistreptolysin response following hemolytic streptococ-
cus infection in early childhood.-
Arch. Int. Med. 89: 374, 1952.
- 126.- Rawls, W.B.
Vitamine K in other than K hemorrhagic diseases.-
South Med. J. 34: 1266, 1941.
- 127.- Rawle, W.B., Ressa, A.A., Gruskin, B. and Gordon, A.S.
Thyroid activity in chronic arthritis.
Ann. Int. Med. 11: 1451, 1938.

- 128.- Reed, R.W.
The relationship of type 12 streptococci to acute glomerulonephritis.- Amer. Practitioner and digest of treatment 6: 6, 1955.
- 129.- Reubi, F., Löffler, H.
La signification du streptocoque hémolytique du groupe A, type 12 pour le développement de la glomérule néphrite aiguë.- Schweiz. med. Wschr. 84: 44, 1954.
- 130.- Rinchart, J.F.
Studies relating Vitamine C deficiency to rheumatic fever and theumatoid arthritis.- Ann. Int. Med. 9: 671, 1935.
- 131.- Roberts Ella.
Rheumatic fever and rheumatic heart disease.-
The med. clin. of North America Nov. 1954 p. 1705.
- 132.- Robertson, W.B. and Schwartz, B.
Ascorbic acid and the formation of collagen.
J. Biol. Chem. 201: 689, 1953.
- 133.- Roskam, J.
Les modes d'action direct et indirect de la salicylothérapie.- Sem. Hôp. Paris 32: 651, 1956.
- 134.- Royer, P., Lestrade, H., Nahum, M.
L'intoxication par l'aspirine chez l'enfant.
Sem. Hôp. Paris 29: 1912, 1953.
- 135.- Sayers, G. and Sayers, M.A.
Pituitary adrenal system.- Ann. New York Acad. Sc. 50: 522, 1949.
- 136.- Schaffenburg, C., Masson, G.M. and Corcoran, A.C.
Interrelationships of desoxycorticosterone, cortisone and vitamine C in genesis of mesenchymal lesions.
Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 74: 358, 1950.
- 137.- Schneebeil, G.L.
Specific alteration in fibroblast of loose connective tissue following cortisone administration.
Anat. Rec. 106: 244, 1950.
- 138.- Schubert, M.
Chemistry of connective tissue.- New York Millan Company, 1952.
- 139.- Selye, H.
General adaption syndrom and diseases of adaptation.-
J. Clin. Endocrinol. 6: 117, 1946.
- 140.- Selye, H.
Stress and the general adaptation syndrom.
Brit. M.J. 1: 1383, 1950.

- 141.- Selye, H. and Pentz, E.J.
Pathological correlation between periarteritis nodosa, renal hypertension and rheumatic lesions.
Canada M.A. 49: 264, 1943.
- 142.- Selye, H.
Further studies concerning the participation of the adrenal cortex in the pathogenesis of arthritis.
Brit. M.J. 2: 1129, 1949.
- 143.- Sokoloff, L., Sharp, J.T. and Kaufman, J.H.
Adrenal cortex in rheumatic diseases with special reference to their effects of cortisone and ACTH.
Ann. Rheumat. Dis. 10: 467, 1951.
- 144.- Stollerman, G.H., Glick, S., Patel, D.J., Hirschfeld, J. and Russof, J.H.
Determination of CRP in serum as a guide to the treatment and management of rheumatic fever.-
Am. J. Med. 15: 645, 1953.
- 145.- Stollerman, G.H. and coll.
Relationship of immune response to group A streptococci to the course of acute, chronic and recurrent rheumatic fever.- Am. J. Med. 20: 163, 1956.
- 146.- Stollerman, G.H. and Rusoff, J.H.
Prophylaxis against group A streptococcal infections in rheumatic fever patients.- JAMA 150: 1571, 1952.
- 147.- Stollerman, G.H.
The prevention of rheumatic fever.
Am. Practitioner and digest of treatment 5: 589, 1954.
- 148.- Stollerman, G.H.
The use of antibiotics for the prevention of rheumatic fever.- Am. J. Med. 17: 757, 1954.
- 149.- Stolzer, B.L., Houser, H.B., Clark, E.I.
Comparative effects of Aspirine, ACTH and Cortisone on the antistreptolysin-O titer and Gamma-globulin concentration in rheumatic fever.
J. Lab. Clin. Med. 44: 229, 1954.
- 150.- Svartz, N. and Olhagen, B.
Electrophoretic analysis of proteins in articular rheumatism.- Acta med. Scandinav. 130: 456, 1948.
- 151.- Szent-Györgyi, A.
Chemical physiology and Contraction in body and heart muscle.- New York Academic Press, Inc. 1953, p.86.

- 152.- Taran, L.M., Gasper, A., Gulotta, M.D., Nelly Szilagyi, Jablon, J.M., Ph. D. and W. Kenneth Lane.
Effect of cortisone and ACTH on the protracted phase of rheumatic carditis in children.-
Am. J. of Med. 14: 275, 1953.
- 153.- Taran, L.M. and Jacobs, M.H.
Salicylates therapy in rheumatic fever in children.
J. Pediatr. 27: 382, 1945.
- 154.- Thomas, M.P., Brown, Wichelhausen, R.H., Merchant, W.R. and Robinson, L.B.
A study of the antigen-antibody mechanism in rheumatic diseases.- Am. J. of the med. Soc. 221: 618, 1951.
- 155.- Thomas, C.B. and France, R.
A preliminary report of the prophylactic use of sulfanilamide in patients susceptible to rheumatic fever.
Bull. J. Hopkins Hosp. 64: 67, 1939.
- 156.- Thomas, C.B.
The prevention of recurrences in rheumatic subjects.
JAMA 125: 490, 1944.
- 157.- Thorn, G.W. and Bayles, T.B.
Pituitary-adrenal function and rheumatic disease.
Practitioner 163: 365, 1949.
- 158.- Umbreit, W.W.
Influence of adrenalectomy and cortisone treatment on enzymatic reaction in rat tissues.
Ann. New York Acad Sc. 54: 569, 1951.
- 159.- Updike, E.L., Moore, M.S., Conroy, E.
Provisional new type of group A streptococci associated with nephritis.- Science 121: 3136, 1955.
- 160.- Villa, L., Ballabio, C.B. and Sala, G.
Metacortandracin and 9-alpha fluoro hydrocortisone acetate in rheumatic diseases.
Ann. Rheumat. Dis. 14: 251, 1955.
- 161.- Wahl, R.
Streptocoques et rhumatismes.- Sem. Hôp. Paris, 9: 479, 1955.
- 162.- Wallace, H.M. and Rich, H.
The changing status of rheumatic fever and rheumatic heart disease in children and youth.
Am. J. Dis. Child. 89: 7, 1955.
- 163.- Wannamaker, L.V.
Control of group A streptococcal infections and their sequelae.- Lancet 75: 3, 1955.
- 164.- Warren, H.A., Higley, C.S., Coombs, F.S. Jr., Madison, W.S.

- The effect of salicylate on the sedimentation rate, fever, and occurrence of valvular heart disease in acute rheumatic fever.- J. Lab. and Clin. Med. 31: 485, 1946.
- 165.- Wilson, M.G. and Wan Ngo Lim.
Natural course of active rheumatic carditis and evaluation of hormone therapy.- JAMA 160: 1457, 1956.
- 166.- Wilson, M.G., and Helper, H.N.
Effect of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in acute rheumatic carditis.- JAMA 145: 133, 1951.
- 167.- Wilson, M.G.
Rheumatic fever: studies on the epidemiology, manifestations, diagnosis and treatment of the disease during the first three decades.- The commonwealth Fund, New York, 1940.
- 168.- Wilson, M.G., Lubschez, R.
Longevity in rheumatic fever based on experience in 1042 children observed over a period of 30 years.
JAMA 138: 794, 1948.
- 169.- Wilson, M.G., Helper, H.N., Lubschez, R., Hein, K., and Epstein, N.
Effect of early short term hormone therapy in active rheumatic carditis.- Ann. Rheumat. Dis. 12: 341, 1953.
- 170.- Wood, H.F. and Mc Carthy, M.
Laboratory aids in the diagnosis of rheumatic fever in evaluation of disease activity.
Am. J. Med. 17: 768, 1954.

